

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
(kommissarischer Direktor: Prof. Dr. M. Steinfath)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Klinische Anwendung eines Algorithmus  
zur individuellen Optimierung der Beatmungsparameter  
mit Hilfe der elektrischen Impedanztomographie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Valerie Cornelia Buchholz**  
aus Bremen

Kiel 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Weiler, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan-Hendrik Egberts, Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.09.2019

Gez.: Prof. Dr. Johann Roider  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

## Inhalt

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Beatmung.....	2
1.1.1.	Beatmungsphysiologie .....	2
1.1.1.1.	Compliance .....	3
1.1.1.2.	Resistance .....	4
1.1.2.	Kontrollierte Beatmung.....	4
1.1.2.1.	Volumenkontrollierte Beatmung .....	5
1.1.2.2.	Druckkontrollierte Beatmung .....	6
1.1.3.	Parameter der Beatmung.....	8
1.1.3.1.	Atemzugvolumen .....	8
1.1.3.2.	Positiv end-expiratorischer Druck .....	8
1.1.3.3.	Treibende Druckdifferenz .....	8
1.1.4.	Pulmonaler Gasaustausch.....	9
1.1.5.	Potentielle Schäden durch maschinelle Beatmung .....	10
1.1.6.	Lungenprotektive Beatmung .....	11
1.2.	Akutes Lungenversagen.....	13
1.2.1.	Definition.....	13
1.2.2.	Symptomatik und Pathophysiologie.....	14
1.2.3.	Therapie .....	15
1.3.	Transpulmonaler Druck .....	17
1.4.	Stress und Strain .....	18
1.5.	Elektrische Impedanztomographie.....	19
1.5.1.	Region of Interest.....	23
1.5.2.	Bestimmung der regionalen Ventilationsverzögerung .....	24
1.6.	Fragestellung, Ziel der Arbeit .....	26
2.	Material und Methoden .....	27
2.1.	Algorithmus.....	27
2.1.1.	Erster Abschnitt – Prüfung von Rekrutierbarkeit .....	27

2.1.2.	Zweiter Abschnitt – tidale Rekrutierung und Überdehnung.....	29
2.1.3.	Anpassung von PEEP und Atemzugvolumen .....	29
2.1.3.1.	Tidale Rekrutierung ohne Überdehnung .....	29
2.1.3.2.	Überdehnung ohne tidale Rekrutierung .....	30
2.1.3.3.	Keine tidale Rekrutierung und keine Überdehnung .....	30
2.2.	Klinische Studie .....	32
2.2.1.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
2.2.2.	Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme .....	32
2.2.3.	Messaufbau und verwendete Geräte.....	33
2.2.4.	Durchführung der Studie .....	33
2.3.	Berechnung Stress und Strain .....	35
2.4.	Bestimmung der regionalen Ventilationsverzögerung .....	35
2.5.	Parameter der Beatmung .....	35
2.6.	Bestimmung der Compliance .....	36
2.7.	Beurteilung des Gasaustausches .....	36
2.8.	Statistische Auswertung .....	36
3.	Ergebnisse.....	37
3.1.	Patienten.....	37
3.2.	Stress und Strain .....	38
3.3.	Standardabweichung der regionalen Ventilationsverzögerung .....	40
3.4.	Parameter der Beatmung .....	41
3.4.1.	Atemzugvolumen.....	41
3.4.2.	Positiver endexpiratorischer Druck .....	42
3.4.3.	Treibende Druckdifferenz.....	43
3.5.	Compliance.....	44
3.6.	Parameter des Gasaustausches.....	45
3.6.1.	PaO <sub>2</sub> .....	45
3.6.2.	FiO <sub>2</sub> .....	46
3.6.3.	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> .....	47
3.6.4.	pH .....	48

3.6.5. PaCO <sub>2</sub> .....	49
4. Diskussion .....	50
4.1. Stress und Strain als Parameter der pulmonalen Belastung.....	50
4.2. Einfluss der Optimierung auf den Gasaustausch .....	51
4.3. Einfluss der Optimierung mittels EIT auf die Atemmechanik .....	52
4.4. Zusammenfassende Bewertung der vorgestellten Methode und Ergebnisse.....	53
4.5. Limitationen der Studie.....	53
4.6. Erreichen der Ziele und Schlussfolgerung .....	55
5. Zusammenfassung.....	57
5.1. Ziel der Arbeit .....	57
5.2. Methoden.....	57
5.3. Ergebnisse.....	57
5.4. Schlussfolgerungen .....	58
6. Abkürzungsverzeichnis .....	59
7. Literaturverzeichnis .....	61
8. Danksagung .....	65

## 1. Einleitung

Elektrische Impedanztomographie [EIT] ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, das es ermöglicht, bei beatmeten Patienten bettseitig funktionelle Informationen über die regionale Ventilation zu erhalten. Man erhofft sich hiervon eine Verbesserung der lungenprotektiven Beatmung insbesondere bei Patienten mit akuten Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]). Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer akuten Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches, welche mechanische Beatmung und intensivmedizinische Behandlung unumgänglich macht.

Mit der mechanischen Beatmung sind jedoch Schädigungen der Lunge assoziiert. Mögliche Faktoren hierfür sind unter anderem ein zu hohes Atemzugvolumen, welches zu Überdehnung führen kann, sowie die tidale Rekrutierung (zyklische Öffnung und Schließung der Alveolen), welche die Entstehung von Scherstress verursacht. Die EIT ist dazu im Stande, diese Faktoren bettseitig zu detektieren. Basierend auf diesen Erklärungen wurde ein Algorithmus mit dem Ziel der Anpassung der Beatmungseinstellungen auf die individuelle Pathophysiologie des Patienten entwickelt. Dieser Algorithmus soll trotz erhöhter Beatmungsdrücke eine sichere Beatmung ohne tidale Rekrutierung und Überdehnung gewährleisten.

Ziel dieser Arbeit war es, zu zeigen, dass mit Hilfe des EIT-basierten Algorithmus eine individuelle, prospektive Einstellung der mechanischen Beatmung von Patienten mit ARDS möglich ist. Zusätzlich soll der Algorithmus beatmungsassoziierte Schäden der Lunge detektieren und helfen, diese weitestgehend zu vermeiden.

## 1.1. Beatmung

Die mechanische Beatmung ist eine Voraussetzung für die Diagnosestellung und stellt gleichzeitig die wichtigste Form der Therapie des ARDS dar. Sie kann das Leben des Patienten in der Akutsituation retten, jedoch auch die Lungenschädigung verschlimmern (siehe Kapitel „potentielle Schäden durch maschinelle Beatmung“).

Für die Ventilation der Alveolen ist eine periodische Veränderung des intrathorakalen Druckverhältnisses notwendig. Unter Spontanatmung ist die primäre Expansion von Thorax und Lunge für die Inspiration verantwortlich. Durch die genannte Expansion entsteht ein Unterdruck in den Alveolen gegenüber dem atmosphärischen Druck, welcher eine Ventilation in Richtung der Alveolen zur Folge hat. Bei der Inspiration wird der intrathorakale Druck niedriger, welches den venösen Rückstrom zum Herzen begünstigt.

Bei der mechanischen Beatmung wird in den Atemwegen ein Überdruck in Bezug zum atmosphärischen Druck erzeugt, welcher ein Druckgefälle in Richtung der Alveolen zur Folge hat (Überdruckbeatmung). Aufgrund des Überdruckes steigt am Ende der Inspiration der intrathorakale Druck an und es kommt zu einem verminderten venösen Rückstrom zum Herzen. Durch Anlage eines positiven endexpiratorischen Drucks (positive endexpiratory pressure [PEEP]) kann die Atemmittellage angehoben werden und somit die funktionelle Residualkapazität [FRC] erhöht oder diese bei verminderter Compliance in Folge von Atelektasen wieder normalisiert werden. Durch die Anlage des PEEP entsteht eine intrathorakale Druckerhöhung während des gesamten Atemzyklus. Die Expiration der Lunge erfolgt passiv aufgrund der elastischen Rückstellungskräfte des Lungengewebes und der Brustwand.

### 1.1.1. Beatmungsphysiologie

Der Respirationstrakt bezeichnet die Luftwege zwischen Außenluft und Alveolen der Lunge, diese bestehen aus dem Nasen-Rachen-Raum, dem Kehlkopf, der Trachea sowie dem Bronchialbaum mit seinen Bronchioli und den Alveolen als Endpunkt. Nach Aufteilung der Trachea auf die rechte und linke Lungenhälfte beginnt der Bronchialbaum mit über insgesamt 23 Verzweigungsgenerationen. Ab der 10. Verzweigungsgeneration beginnen die knorpellosen Bronchiolen, welche mit glatter Muskulatur ausgekleidet sind. Sie sind anfangs noch für den Gastransport zuständig und nehmen erst ab fortschreitender Verzweigung die Funktion des Gasaustausches mit Hilfe der Alveolen auf. Die alveolo-kapilläre-Membran besteht aus Alveolarepithel, epithelialer Basalmembran und Kapillarendothel, diese Membran hat eine geringe Dicke, welches einen kurzen Diffusionsweg für den Gasaustausch ermöglicht.

Die Lunge wird von der Pleura umgeben, welche sich in Pleura visceralis und Pleura parietalis aufteilt, sie liegt der Thoraxwand vollständig an. Die beiden Pleuraschichten werden durch eine dünne Flüssigkeitsschicht mit einem negativen intrapleuralem Druck miteinander verbunden. Sie können sich lediglich leicht gegeneinander verschieben und lassen die Lunge somit während der Ventilation den Bewegungen des Brustkorbes folgen. Die Thoraxwand wird aus den Rippen und den sie verbindenden Interkostalmuskeln gebildet.

#### 1.1.1.1. Compliance

Die Compliance gibt Auskunft über die Dehnbarkeit des respiratorischen Systems und ist allgemein als das Verhältnis von Volumenänderung ( $\Delta V$ ) zu dem damit einhergehenden Druckgradienten ( $\Delta P$ ) definiert. Sie wird in der Regel in der Einheit Milliliter pro Zentimeter Wassersäule (ml/cmH<sub>2</sub>O) angegeben.

Die Dehnbarkeit des respiratorischen Systems wird Gesamtcompliance ( $C_{rs}$ ) genannt und stellt den Kehrwert der Gesamtelastizität dar.

$$\frac{1}{C_{rs}} = \frac{1}{C_{Lunge}} + \frac{1}{C_{Thorax}}$$

Die Gesamtelastizität des respiratorischen Systems setzt sich aus der Dehnbarkeit der Lunge ( $C_{Lunge}$ ) und der Dehnbarkeit des Thorax ( $C_{Thorax}$ ) zusammen, welche als parallel geschaltete Systeme aufgefasst werden können (Oczenski 2017). Die Compliance ist der Kehrwert der Elastance, daher gilt auch:

$$E_{rs} = E_{Lunge} + E_{Thorax}$$

Die  $C_{rs}$  stellt folglich das Gasvolumen dar, welches aufgrund einer gegebenen Druckdifferenz gegenüber dem Atmosphärendruck in der Lunge gehalten werden kann. Hierdurch wird Energie genutzt und als Verformungsenergie gespeichert, welche mit dem Wegfall der Druckdifferenz zur passiven Expiration führt (Lumb 2010).

Unter kontrollierter Beatmung sollte für die Berechnung der  $C_{rs}$  kein Gasfluss während der Messung vorliegen. Dieses kann durch die Einstellung der Inspirations- und Expirationszeit erreicht werden.  $C_{rs}$  wird dann aus dem Quotienten des Atemzugvolumens und der Druckdifferenz zwischen dem Ende der In- und Expiration berechnet (Oczenski 2017).



#### 1.1.1.2. Resistance

Die Resistance ( $R_{rs}$ ) ist das Maß des nichtelastischen Widerstands des respiratorischen Systems und wird auch als Atemwegswiderstand bezeichnet. Hervorgerufen wird dieser hauptsächlich durch die luftleitenden oberen und unteren Atemwege, welche Widerstand gegen die Luftströmung während der Atmung leisten. Zusätzlich unterstützt die Verformung des Lungengewebes und des Brustkorbs den Widerstand. Somit setzt sich  $R_{rs}$ , wie auch  $C_{rs}$ , aus dem Zusammenspiel von Atemwegswiderstand der Lunge ( $R_{Lunge}$ ) und Widerstand des Thorax ( $R_{Thorax}$ ) zusammen und wird in der Regel in Zentimeter Wassersäule pro Liter pro Sekunde (cmH<sub>2</sub>O/l/s) angegeben.

Es gilt:

$$R_{rs} = R_{Lunge} + R_{Thorax}$$

Damit die Luft strömen kann, muss ein Druckgefälle in den Atemwegen erzeugt werden, welches den Strömungswiderstand überwinden kann.

Die Luft kann auf zwei verschiedene Arten durch das respiratorische System des Körpers strömen. Bei der laminaren Strömung fließen die Moleküle geordnet und parallel nebeneinander, bei turbulenter Strömung fließen die Moleküle vollkommen ungerichtet mit einhergehender Wirbelbildung.

Bei laminarer Strömung hängt der Atemwegswiderstand lediglich von der Länge und dem Durchmesser der Atemwege sowie der Viskosität des Gases ab, die Flussgeschwindigkeit stellt hier keine Komponente dar. Bei turbulenter Strömung steigt aufgrund der Verwirbelungen der Widerstand in Kombination mit der Flussgeschwindigkeit exponentiell an (Oczenski 2017). In der menschlichen Lunge existieren sowohl laminare als auch turbulente Gasflüsse, dieses bedingt eine nicht konstante Resistance, welche in bestimmten Abschnitten von der Flussgeschwindigkeit abhängig ist. Die Energie zur Überwindung der Resistance wird in Wärme umgewandelt und geht verloren (Lumb 2010).

Unter volumenkontrollierter Beatmung wird die Resistance aus der Differenz zwischen Spitzendruck und Plateaudruck, geteilt durch den Inspirationsfluss, bestimmt (Abbildung 1).

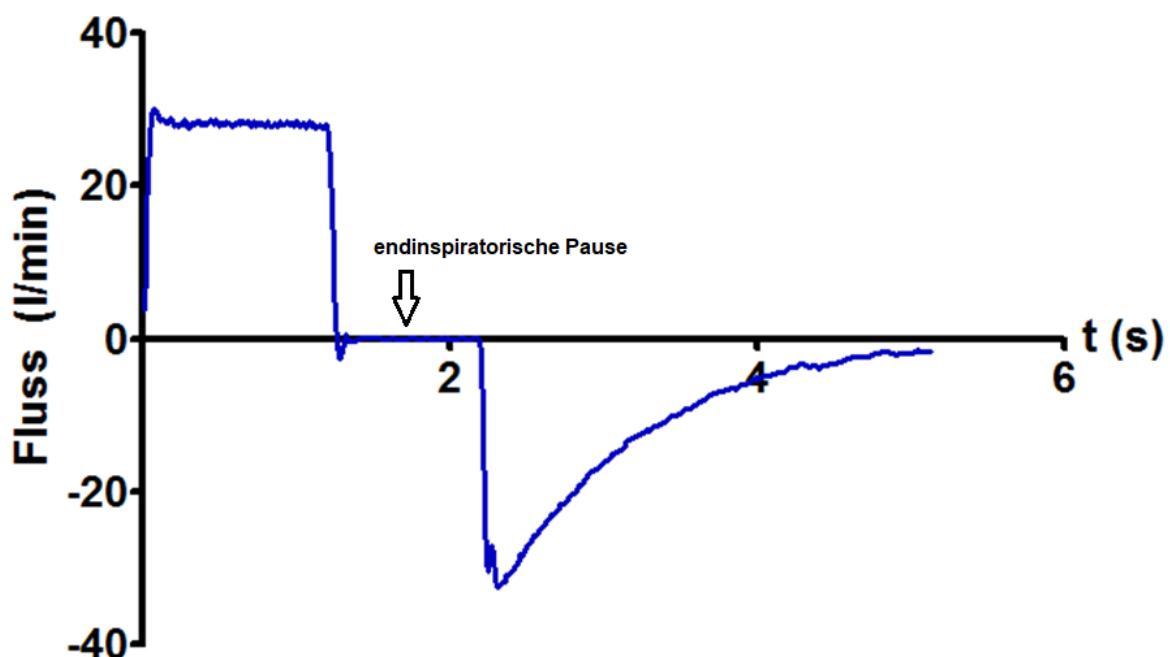
#### 1.1.2. Kontrollierte Beatmung

Bei der kontrollierten Beatmung erfolgt bei der Einleitung der Inspiration keine Synchronisation zwischen der möglicherweise bestehenden Eigenatmung des Patienten und der maschinell durchgeführten Inspiration. Das Beatmungsgerät übernimmt somit die gesamte mechanische Atemarbeit, indem es den Zeitablauf und die Größe eines jeden verabreichten Atemhubes

steuert. Der Zeitablauf wird je nach Beatmungsmodus und –gerät entweder mit Hilfe eines festen Zeitverhältnisses zwischen Inspiration und Expiration (I:E-Verhältnis) oder über die Inspirationszeit und die Atemfrequenz bestimmt. Je nach Einstellung des Beatmungsgerätes fällt in der Expirationszeit der Atemwegsdruck entweder auf den Atmosphärendruck oder auf einen PEEP ab. Die Expiration der Lunge erfolgt passiv aufgrund der elastischen Rückstellungskräfte des Lungengewebes und der Brustwand.

#### 1.1.2.1. Volumenkontrollierte Beatmung

Bei volumenkontrollierter Beatmung wird dem Patienten während der Inspiration ein vorgegebenes Atemzugvolumen mit Hilfe eines konstanten Luftstroms (Fluss) verabreicht, daher spricht man auch von flusskontrollierter Beatmung. Der Atemwegsdruck ( $P_{aw}$ ) steigt während der flusskonstanten Inspiration kontinuierlich an, diese Zunahme wird bis zu einer im Vorhinein gewählten Obergrenze toleriert. Wenn die Inspirationszeit länger ist, als mit dem eingestellten Fluss zum Erreichen des gewählten Atemzugvolumens erforderlich, entsteht eine endinspiratorische Pause. Während dieser Pause findet kein Gasfluss statt, zusätzlich fällt der Atemwegsdruck auf das Niveau ab, welches erforderlich ist, um bei der gegebenen Compliance das eingeatmete Gasvolumen in der Lunge zu halten. Dieses Druckniveau wird als „Plateaudruck“ bezeichnet.



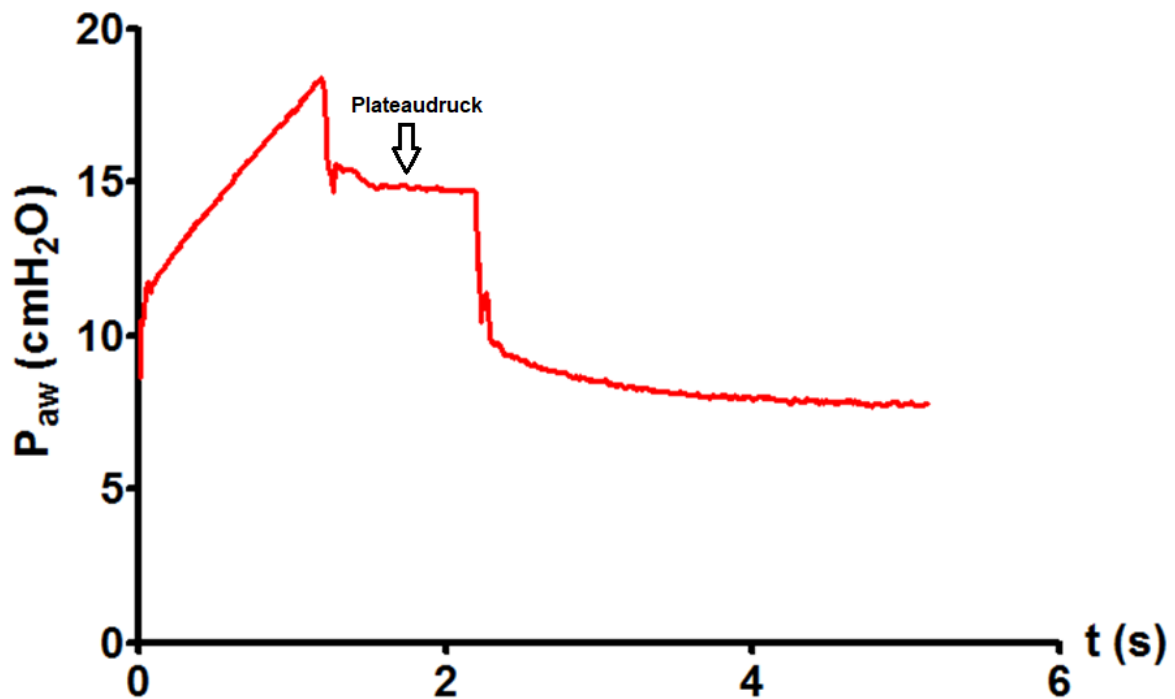


Abbildung 1 Fluss- (oben) und Druckdiagramm (unten) bei volumenkontrollierter Beatmung mit endinspiratorischer Pause (modifiziert nach ((Becher 2013))  $P_{aw}$ : Atemwegsdruck in Zentimeter Wassersäule (cmH<sub>2</sub>O); t(s): Zeit in Sekunden. In dieser Abbildung ist die Inspirationszeit zum Erreichen des eingestellten Atemzugvolumens länger gewählt, als für den eingestellten Fluss erforderlich. Daher entsteht eine endinspiratorische Pause (siehe Flussdiagramm). Während dieser Pause fällt der Atemwegsdruck auf das Niveau des Plateaudrucks ab (siehe Druckdiagramm). Der Plateaudruck ist das erforderliche Druckniveau, welches bei der gegebenen Compliance das eingeatmete Gasvolumen in der Lunge hält.

#### 1.1.2.2. Druckkontrollierte Beatmung

Bei druckkontrollierter Beatmung, fließt das Atemgas während einer vorab eingestellten Inspirationszeit bei konstantem inspiratorischem Atemwegsdruck ( $P_{aw}$ ) in die Lunge. Während der gesamten Inspirationszeit herrscht demnach der gleiche  $P_{aw}$ , lediglich die Geschwindigkeit des Druckanstiegs zu Beginn der Inspiration (Rampe) kann bei den Beatmungsgeräten verändert werden.

Durch den konstanten positiven Atemwegsdruck, ergibt sich ein Fluss zum Patienten hin. Dieser Fluss ist am Beginn der Inspiration, wenn das Volumen in den Lungen am niedrigsten ist, hoch und erreicht am Ende der Rampe einen Spitzenwert. Danach nimmt der Fluss exponentiell ab. Die Höhe und der Verlauf der Kurve sind hierbei von den atemmechanischen Eigenschaften der Lunge des Patienten abhängig und variabel.

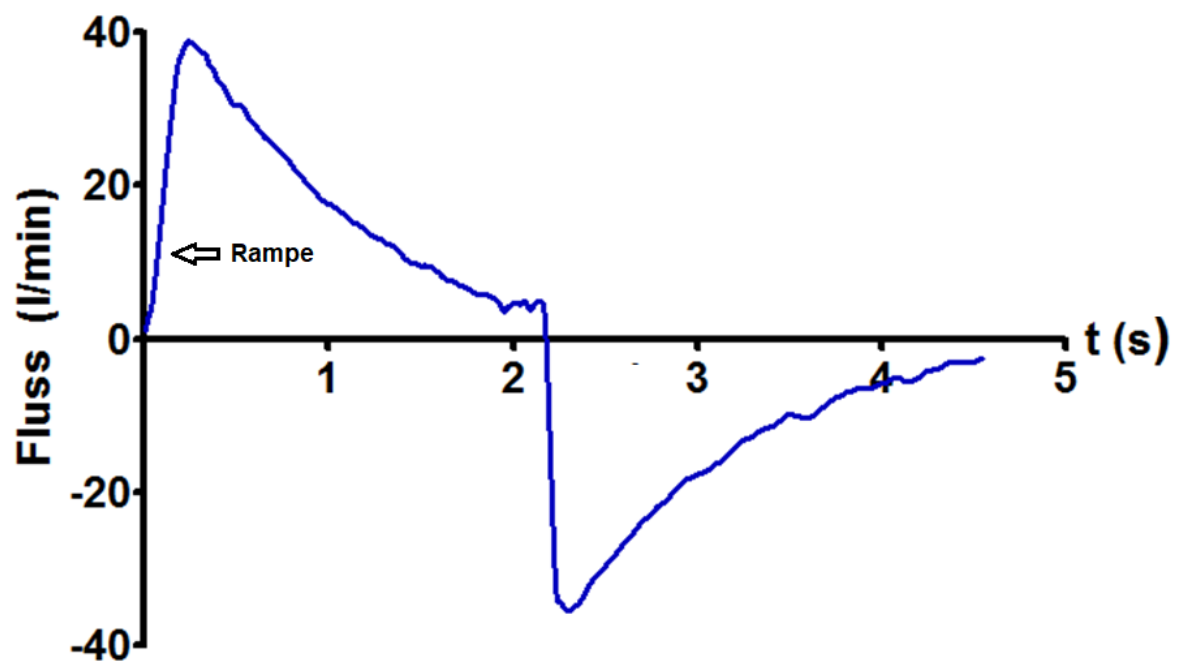
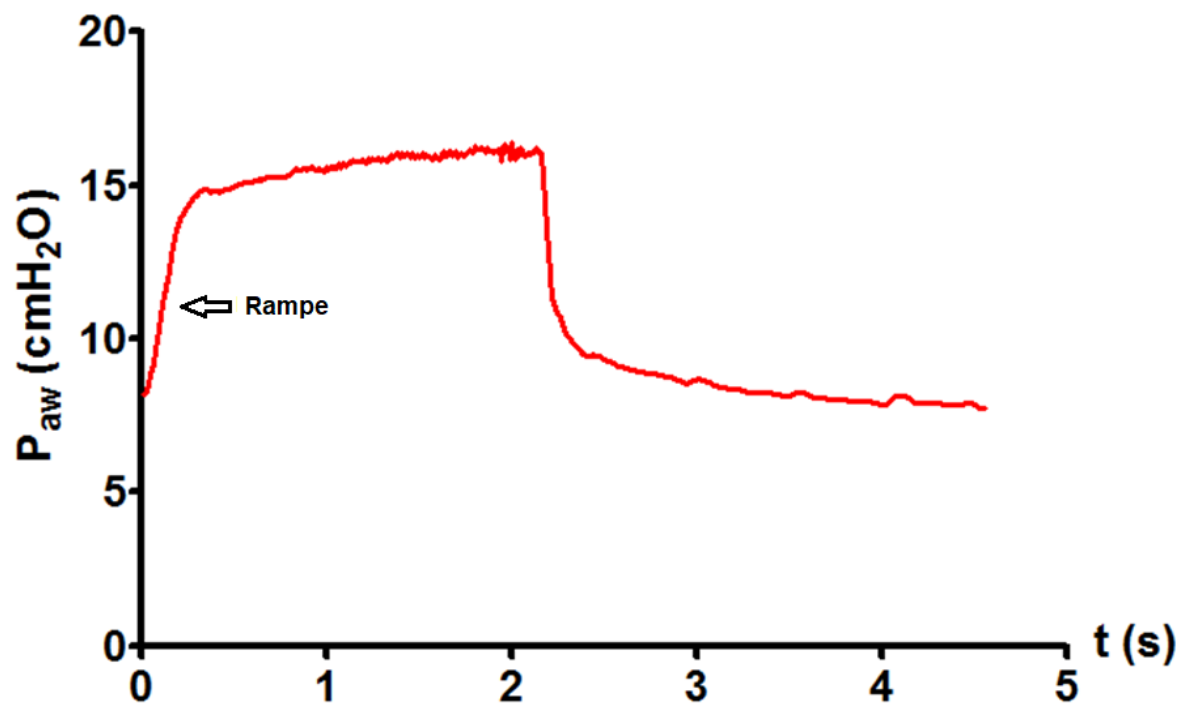


Abbildung 2 Druck- (oben) und Flussdiagramm (unten) bei druckkontrollierter Beatmung (modifiziert nach ((Becher 2013))  $P_{aw}$ : Atemwegsdruck in Zentimeter Wassersäule ( $\text{cmH}_2\text{O}$ );  $t(\text{s})$ : Zeit in Sekunden  
Die einstellbare Geschwindigkeit des Druckanstiegs in Form der Rampe ist markiert (siehe Druck- und Flussdiagramm).

Die Vermeidung hoher Atemwegsdrücke sowie die Verbesserung der Oxygenierung stellen die Vorteile der druckkontrollierten Beatmung dar. Das dezelerierende Flussprofil ermöglicht vermutlich eine gleichmäßigere Gasverteilung und vermindert die Gefahr der Überdehnung gut belüfteter Alveolen (Oczenski 2017).

### 1.1.3. Parameter der Beatmung

#### 1.1.3.1. Atemzugvolumen

Das Atemzugvolumen wird definiert als das Volumen, welches bei der Atmung ein- und ausgeatmet wird. Man kann zwischen dem inspiratorischen Atemzugvolumen ( $V_{t_{\text{insp}}}$ ) und dem expiratorischen Atemzugvolumen ( $V_{t_{\text{exp}}}$ ) unterscheiden, wobei in der Regel das  $V_{t_{\text{exp}}}$  etwas kleiner als das  $V_{t_{\text{insp}}}$  ist. Das Atemzugvolumen beträgt unter physiologischen Bedingungen 6-8 ml pro kg idealem Körpergewicht [IKG]. Sein Vorhandensein ist die Grundvoraussetzung für die Ermöglichung der Ventilation der Lunge. Atemzugvolumen und Atemfrequenz dienen gemeinsam dazu, eine ausreichende alveoläre Minutenventilation sicher zu stellen, welche Grundvoraussetzung für den Gasaustausch ist.

Bei druckkontrollierter Beatmung wird das Atemzugvolumen über den Inspirationsdruck und die Inspirationszeit erzeugt.

Bei volumenkontrollierter Beatmung hingegen, wird das Atemzugvolumen vorgegeben und der Atemwegsdruck ergibt sich aus dessen Vorgabe.

#### 1.1.3.2. Positiv end-expiratorischer Druck

Unter mechanischer Beatmung wird der PEEP genutzt, um ein Zusammenfallen der Lunge während der Ausatmung zu verhindern. Der Patient atmet dementsprechend während der Expiration nicht mehr bis zu einem Druckausgleich von null aus, sondern bis zu einem positiven Druck in Bezug zum atmosphärischen Druck. Eine Verbesserung der Oxygenierung unter Anwendung des PEEP wird durch Offenhalten der Lunge sowie Vergrößerung der funktionellen Residualkapazität erreicht. Die Höhe des optimalen PEEP richtet sich individuell nach dem jeweiligen Patienten und dessen Krankheitsbild.

#### 1.1.3.3. Treibende Druckdifferenz

Die treibende Druckdifferenz ( $\Delta P$ ) wird aus der Differenz zwischen endinspiratorischem- und endexpiratorischem Atemwegsdruck gebildet. Dieses Atemwegs- $\Delta P$  setzt sich zu circa 80%

aus dem transpulmonalen  $\Delta P$  und zu circa 20% aus dem Thoraxwand- $\Delta P$  zusammen und ist die am stärksten mit der Mortalität assoziierte Beatmungsvariable. Daher führt ein Anstieg des Atemwegs- $\Delta P$  statistisch gesehen, zu einem Anstieg der Sterbewahrscheinlichkeit (Amato et al. 2015). Die prozentuale Verteilung der genannten Komponenten ist stark variabel und hängt sowohl von den mechanischen Eigenschaften der Lunge als auch denen der Thoraxwand ab. Für die ventilatorassoziierte Lungenschädigung vermutet man, dass ausschließlich die transpulmonale Komponente des  $\Delta P$  verantwortlich ist. In der Arbeit von Amato et al. wurde diese Komponente jedoch nicht separat gemessen. Das transpulmonale  $\Delta P$  wird aus der Differenz zwischen endinspiratorischem- und endexpiratorischem transpulmonalen Druck gebildet und mit Hilfe eines Ösophaguskatheters gemessen.

#### 1.1.4. Pulmonaler Gasaustausch

Der pulmonale Gasaustausch besteht aus drei Prozessen, der Ventilation, der Diffusion und der Perfusion. Dieser Austausch ist wichtig für die Sauerstoffversorgung und Kohlendioxidentsorgung des Körpers. Eine Beeinträchtigung einer der drei genannten Prozesse führt zu pulmonalen Gasaustauschstörungen, welche über eine arterielle Blutgasanalyse detektiert werden können.

Die In- und Expiration wird durch die Ventilation beschrieben, hierbei wird sauerstoffreiche Luft aus der Atmosphäre zu den Alveolen der Lunge transportiert und das kohlendioxidreiche alveoläre Gasgemisch entfernt. Ventilationsstörungen werden durch eine alveoläre Hypoventilation ausgelöst, als Ursachen hierfür werden zum einen primär pulmonale Erkrankungen wie das Asthma bronchiale oder die Lungenfibrose gezählt, zum anderen auch extrapulmonale Erkrankungen wie die amyotrophe Lateralsklerose oder das Schlafapnoesyndrom. In der arteriellen Blutgasanalyse wird bei einer Ventilationsstörung der Kohlendioxidpartialdruck ( $p\text{aCO}_2$ ) steigen und der Sauerstoffpartialdruck ( $p\text{aO}_2$ ) fallen, vorausgesetzt es findet keine mechanische Beatmung mit einer erhöhten  $\text{FiO}_2$  statt. Die Kombination aus dem Abfall des  $p\text{aO}_2$  und dem Anstieg des  $p\text{aCO}_2$  wird als respiratorische Globalinsuffizienz bezeichnet.

Der Durchtritt von Sauerstoff aus den Alveolen in das Blut und der Austritt von Kohlendioxid aus dem Blut in die Alveolen erfolgt mit Hilfe der Diffusion durch die alveolokapilläre Membran. Die treibenden Kräfte hinter dieser Bewegung sind die Partialdruckdifferenzen zwischen dem Alveolarraum und dem Kapillarblut.

Die Aufrechterhaltung der Partialdruckunterschiede von Sauerstoff und Kohlendioxid erfordert eine adäquate Perfusion der Lungenkapillaren, somit bleibt der pulmonale Gasaustausch durch die alveolokapilläre Membran bestehen. Unter physiologischen Bedingungen ist die

Sauerstoffaufnahme perfusionsabhängig. Eine pulmonale Perfusionsstörung kann zum Beispiel durch eine Lungenembolie unterschiedlicher Genese ausgelöst werden. In der arteriellen Blutgasanalyse zeigt sich primär eine respiratorische Partialinsuffizienz mit niedrigen  $\text{paO}_2$  und niedrigen  $\text{paCO}_2$ , kommt es zu einer schweren Perfusionsstörung, steigt der  $\text{paCO}_2$  jedoch an.

Weitere Werte der arteriellen Blutgasanalyse zur Beurteilung bei Gasaustauschstörungen sind der pH-Wert, das Bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) und der Base-excess, eine Veränderung dieser Werte deutet auf eine metabolische Störung oder Kompensation einer respiratorischen Störung hin.

### 1.1.5. Potentielle Schäden durch maschinelle Beatmung

Künstliche Beatmung dient der Unterstützung der Atemmuskulatur bei drohender Erschöpfung und der Aufrechterhaltung eines adäquaten Gasaustausches bei respiratorischer Insuffizienz. Diese Art der künstlichen Unterstützung führt jedoch bei manchen Patienten trotz adäquater Oxygenierung zu irreversiblen Schäden bis hin zum Tod.

Unter künstlicher Beatmung gibt es viele Faktoren, welche die Lunge schädigen können, diese Faktoren werden im Gesamtkomplex als ventilations-bedingte Lungenschädigung (Ventilation-induced lung injury [VILI]) zusammengefasst. Das Vorhandensein von VILI führt zu einer erhöhten Mortalität (Slutsky & Ranieri 2013).

Einer der angesprochenen Faktoren ist das Barotrauma. Ausgelöst wird dieses durch zu hohe transpulmonale Spitzendrücke welche zu Alveolarrupturen, Entweichen von Luft in den Extraalveolarraum und starken Traumen (Pneumothorax, Emphysem) führen (Slutsky & Ranieri 2013). Wichtig zu beachten ist, dass die kritische Variable in diesem Zusammenhang der regional zu hohe transpulmonale Druck darstellt, nicht der hohe Atemwegsdruck im Allgemeinen.

Ein weiterer Faktor ist das Volutrauma. Dieses wird durch wiederholt zu hohe Atemzugvolumina erklärt, welche über Mechanismen wie die übermäßige Dehnung der Lunge zur Entwicklung von Ödemen führen. In einem Tierversuch von Webb und Tierney wurde festgestellt, dass Ödeme nicht bei den Tieren entstanden, bei welchen zwar der selbe hohe Atemwegspitzendruck genutzt wurde, jedoch zusätzlich ein PEEP von 10mmHg appliziert war (Webb & Tierney 1974). Die Applikation des PEEPs führt unter Beibehalten desselben Inspirationsdrucks zu einer Abnahme des Atemzugvolumens und damit einhergehender Verminderung des Volutraumas in Verbindung mit weniger Ödemen.

Eine andere Studie wurde mit Ratten durchgeführt (Dreyfuss et al. 2003). Es wurde beobachtet, dass sich Lungenödeme in diesen Tieren unter maschineller Beatmung mit hohen Tidalvolumen entwickelten. Wohingegen Lungenödeme in anderen Tieren mit ähnlichen

Einstellungen und zusätzlichen Bändern um Brust und Abdomen zur Reduktion des Tidalvolumens ausblieben. Die Bänder riefen durch den ausgeübten Druck auf den Brustkorb eine Erhöhung des Pleuradrucks und somit eine Herabsetzung des transpulmonalen Drucks bei gleichen Atemwegsdrücken hervor.

Unabhängig vom Auslöser ist der Mechanismus der Überdehnung der Lunge als Schlüsselrolle für die Entstehung von ventilationsbedingten Lungenschäden anzusehen.

Ein weiterer Auslöser der ventilatorassoziierten Lungenschädigung wird als Atelektrauma bezeichnet. Im Gegensatz zu den bisher genannten Auslösern, entsteht dieses durch atemzugweises, rezidivierendes Öffnen und Schließen der Alveolen, welches durch eine Beatmung mit zu niedrigem endexpiratorischen Lungenvolumen [EELV] begünstigt wird. Hinzu kommt die Beeinträchtigung der Surfactantfunktion welche mit konsekutiver regionaler Hypoxie einhergeht. Das Erscheinungsbild wird durch epitheliale Ablagerungen, hyaline Membranen und Lungenödeme charakterisiert. Es tritt verstärkt in heterogen belüfteten Lungen auf.

Alle genannten Traumen fördern die Freisetzung von verschiedenen intrazellulären Mediatoren, welche die Lunge auf direktem oder auf indirektem Wege schädigen können. Diese Form der Schädigung wird als Biotrauma bezeichnet. Bei der indirekten Schädigung aktivieren die Mediatoren Zell-Signalwege in epithelialen, endothelialen und inflammatorischen Zellen. Über diesen Weg kann unter anderem die Fibrosierung der Lunge angeregt werden. Weitere Mediatoren können als homing Moleküle fungieren und somit Zellen wie Neutrophile in die Lunge rekrutieren welche weitere zerstörende Moleküle freisetzen (Slutsky & Ranieri 2013; Slutsky 2005). Bei geschädigtem Lungengewebe unter anderem durch ARDS, Volu- oder Barotrauma, können über die Atemluft aufgenommene Mediatoren und Bakterien besser in das System eindringen und ein Multiorganversagen sowie den Tod verursachen.

Um diese genannten beatmungsassoziierten Schäden zu vermeiden, wurde die lungenprotektive Beatmung eingeführt und fortlaufend weiter erforscht (Matthay and Hopkins 2000).

#### 1.1.6. Lungenprotektive Beatmung

Um ein Fortschreiten des Lungentraumas unter Beatmungstherapie zu vermindern, wurden lungenprotektive Beatmungsstrategien entwickelt. Traditionell wurden beatmete Patienten mit einem Tidalvolumen von 10 bis 15 ml pro Kilogramm des IKGs beatmet. Aufgrund zunehmender Kenntnisse über ventilationsbedingte Lungenschädigungen wurde ab 1996 eine multizentrische, randomisierte Studie angesetzt, welche die positive Wirkung von niedrigerem



Tidalvolumen bei Patienten mit ARDS belegen sollte (The acute respiratory distress syndrome network 2000). In dieser Studie wurden die traditionelle Methode mit hohem Tidalvolumen und der neue Ansatz mit einem niedrigeren Tidalvolumen von 6ml pro Kilogramm IKG sowie niedrigerem Plateaudruck verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war der Tod vor Entlassung während einer der sekundären Endpunkte die Anzahl der beatmungsfreien Tage während des ersten Monats war. Die Studie wurde aufgrund der deutlichen Mortalitätsverbesserung von 22% nach 861 Patienten gestoppt. Zusätzlich konnte aufgezeigt werden, dass ebenfalls die beatmungsfreien Tage erhöht werden konnten. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wurde eine Beatmung von ARDS Patienten mit niedrigen Tidalvolumen nach Beendigung der Studie als lungenprotektiv anerkannt und in das ARDS-Netzwerk-Protokoll aufgenommen.

Als weiterer Faktor für die beatmungsbedingte Lungenschädigung ist die Einstellung des PEEP zu werten. Ein erhöhter PEEP kann zyklisches Öffnen und Schließen sowie Scherstress der Alveolen vermindern. 53 ARDS Patienten einer brasilianischen Studie wurden in zwei Gruppen nach traditioneller Strategie und lungenprotektiver Strategie eingeteilt. Zusätzlich zu einem Tidalvolumen von 6ml pro Kilogramm IKG, wurde ein PEEP oberhalb des unteren Inflektionspunktes der Druck-Volumen-Kurve gewählt sowie im Rahmen einer „permissiven Hyperkapnie“ höhere CO<sub>2</sub>-Werte geduldet. Im Vergleich zur traditionellen Beatmungsstrategie führte diese „kombinierte“ lungenprotektive Strategie mit höherem PEEP in Kombination mit einem niedrigeren Tidalvolumen, permissiver Hyperkapnie und niedrigerem Atemwegsdruck zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität und weniger Barotraumen (Amato et al. 1998). Die Wirkung des erhöhten PEEP-Wertes wird durch den Anteil an rekrutierbarem Lungengewebe limitiert und unterliegt einer hohen Variation unter den Patienten (Gattinoni et al. 2006).

Weiterhin werden durch die protektive Beatmung wichtige Komponenten der Entzündungsreaktion während eines ARDS beeinflusst (Petrucci & Iacovelli 2004).

Ziel einer lungenprotektiven Beatmung sollte es also sein, ein möglichst niedriges Tidalvolumen zu wählen, welches Schädigungen durch das Volutrauma verhindert und dennoch eine adäquate Oxygenierung bietet, sowie zusätzlich einen adäquaten PEEP zu bestimmen, welcher die Lunge offenhält und tidale Rekrutierung vermeidet. Lungenprotektive Beatmung hat bei frühzeitiger Anwendung das Potenzial, das mit einer ARDS Erkrankung in Verbindung stehende Sterberisiko zu lindern (Cannon et al. 2018).

## 1.2. Akutes Lungenversagen

### 1.2.1. Definition

Das ARDS hat unter Patienten, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen, eine Inzidenz von 10,4% (Bellani et al. 2016) und ist damit eine häufige und in ihrem Verlauf lebensbedrohliche Erkrankung, welche mit schweren Störungen des pulmonalen Gasaustausches verbunden ist. Zu ihren typischen Symptomen gehören unter anderem Dyspnoe, Hypoxämie, Verminderung der Compliance sowie bilaterale pulmonale Infiltrate nicht kardialer Genese (The ARDS Definition Task Force 2012). ARDS ist als entzündliches Syndrom zu sehen, gekennzeichnet durch diffuse alveoläre Schädigung und gesteigerte Permeabilität der Lungenkapillaren. Erstmals beschrieben durch Ashbaugh et al im Jahre 1967 (Ashbaugh et al. 1967), wird ARDS heute anhand der in der „Berlin-Definition“ (The ARDS Definition Task Force 2012) beschriebenen Kriterien diagnostiziert. Die Kriterien dieser Definition sind zum einen zeitliches Auftreten innerhalb einer Woche, radiologische Darstellbarkeit bilateraler Infiltrate, welche sich nicht vollständig durch Pleuraergüsse, Atelektasen oder Rundherde erklären lassen und Entwicklung des Lungenödems, das nicht ausschließlich durch Herzversagen oder Volumenüberschuss erklärbar ist. Zum anderen wird das Krankheitsbild anhand der Oxygenierung in drei Kategorien eingeteilt. Diese werden durch den Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) des Blutes und inspiratorischer Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ), das  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis (Horowitz-Index), unterschieden. Grundvoraussetzung für die Diagnosestellung ist das Vorhandensein eines PEEPs. Die Kategorisierung nach der „Berlin-Definition“ mit der zugehörigen durchschnittlichen Krankenhausmortalität und Beatmungsdauer ist in Tabelle 1 dargestellt. In dieser Arbeit wird der Begriff „ARDS“ gemäß der Berlin-Definition verwendet.

Kategorie	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	Mortalität (%, 95%-KI)	Beatmungsdauer (Tage, IQR)
mild	201-300	≥5	27 (24-30)	5 (2-11)
moderate	101-200	≥5	32 (29-34)	7 (4-14)
severe	≤100	≥5	45 (42-48)	9 (5-17)

Tabelle 1: Die neue "Berlin-Definition" des Acute Respiratory Distress Syndrome (The ARDS Definition Task Force 2012)  $\text{PaO}_2$ : arterieller Sauerstoffpartialdruck;  $\text{FiO}_2$ : inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PEEP: positiver endexpiratorischer Druck; KI: Konfidenzintervall; IQR: interquartile range

Basierend auf einer multizentrischen prospektiven Studie in über 50 Ländern, wurde festgestellt, dass die durchschnittliche Inzidenz des ARDS auf Intensivstationen 10,4% beträgt (Bellani et al. 2016). Im Zuge dieser Studie zeigte sich zudem, dass das Syndrom im Klinikalltag der Intensivstationen zu selten diagnostiziert und behandelt wird und mit einer hohen Mortalität einhergeht. Bedingt durch diese genannten Faktoren, sind sehr unterschiedliche Angaben bezüglich Inzidenz und Mortalität des ARDS zu finden. Im Zuge der Überarbeitung der Berlin Definition wurde die Mortalität für die milde Form auf 27%, die moderate auf 32% und die schwere auf 45% geschätzt (Tabelle1). Das Syndrom kann durch eine Vielzahl an unterschiedlichen Noxen ausgelöst werden, welche zu einer direkten oder indirekten Schädigung der Lunge führen können (Tabelle 2). Häufiger wird das Syndrom durch indirekte Auslöser hämatogen ohne primäre Beteiligung der Lunge hervorgerufen.

Direkte Auslöser	Indirekte Auslöser
Infektion (Pneumonie) Bakteriell, viral, toxisch	Sepsis, SIRS
Aspiration	Polytrauma
Inhalationstrauma	Schock
Lungenkontusion	Massivtransfusion
Mechanische Ventilation	Pankreatitis

Tabelle 2 Potentielle Auslöser eines Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

### 1.2.2. Symptomatik und Pathophysiologie

Durch den entzündlichen Prozess und die akute Verschlechterung der Oxygenierung entsteht bei den Patienten meist ein Gefühl des Erstickens, welches wiederum zu Panik und Hyperventilation führt. Die Lunge befindet sich nicht mehr in der Lage eigenständig den Sauerstoffaustausch zu gewährleisten und ist somit auf Unterstützung angewiesen. Die arterielle Hypoxie wird ausgelöst durch einen intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt und Störungen des Belüftungs-Durchblutungs-Verhältnisses, bei welchem Flüssigkeitsgefüllte und kollabierte Alveolen nicht belüftet, jedoch weiterhin durchblutet werden.

Im Zentrum der Pathogenese steht die Schädigung der alveolokapillären Membran, ausgelöst durch eine Entzündungsreaktion. Die gesteigerte alveolokapilläre Permeabilität der Membran sowie der erhöhte Pulmonalarteriendruck bedingen das Lungenödem. Zusätzlich führen die Überflutung der Alveolen mit Flüssigkeit und die Störung des Surfactant zur Bildung unterschiedlich stark ausgedehnter Atelektasen. Mögliche Ursachen für diese Reaktion werden in Tabelle 2 genannt. Morphologisch stellt sich die Lungenschädigung, unabhängig von der auslösenden Ursache, letztendlich einheitlich dar. Daher können drei Stadien unterschieden werden, die exsudative Phase, die frühe proliferative Phase und die späte proliferative Phase.

Die exsudative Phase ist gekennzeichnet durch die Schädigung des pulmonalen Kapillarendothels und der Typ-I-Zellen des Alveolarepithels. Als Folge bilden sich ein alveolares Ödem sowie ein eiweißreiches Exsudat. Dieses Initialstadium weist somit ein Kapillarleckagesyndrom auf.

Die frühe proliferative Phase entwickelt sich 7-10 Tage nach Beginn der Erkrankung. Dieser Zeitraum ist durch die Hyalinisierung der Alveolen und ihrer Gänge geprägt. In den Kapillaren sind Mikrothromben, hyalines Material und einsprossendes Bindegewebe vorzufinden. Dieses Intermediärstadium der geringen Fibrosierung kann vollständig reversibel verlaufen (Larsen & Ziegenfuß 2013).

Die späte proliferative Phase beinhaltet die generalisierte Fibrose. Aufgrund der fortschreitenden Fibrosierung vermindert sich das Kapillarovolumen sowie dessen Fläche, zusätzlich verdicken sich die Alveolarsepten und die Alveolarräume werden komprimiert. Dieser fortschreitende Umbau der Alveolen- und Azinusstruktur geht häufig mit einem tödlichen Verlauf einher, kann in seltenen Fällen jedoch partiell reversibel sein (Larsen & Ziegenfuß 2013). Die genannten pathologischen Mechanismen sorgen für eine Abnahme der Compliance der Lunge.

### 1.2.3. Therapie

Die akute pulmonale Verschlechterung des Gasaustausches in Verbindung mit den subjektiven Symptomen, macht eine intensivmedizinische Betreuung und maschinelle Beatmung des Patienten unumgänglich. Zusätzlich stellt die Behandlung des ARDS, neben der direkten Bedeutung für den betroffenen Patienten, einen bedeutenden Faktor sowohl in Bezug auf die Gesamtmorbidität der Bevölkerung als auch die sozioökonomische Belastung hervorgerufen durch die Behandlung und anschließende Therapie dar (Ruhl et al. 2017).

Liegt eine potentiell therapierbare Ursache als Auslöser des ARDS vor, wird diese unverzüglich therapiert. Es muss jedoch zusätzlich eine maschinelle Beatmung des Patienten

stattfinden. Bei der Beatmung von ARDS-Patienten, nutzt man höhere endexpiratorische Beatmungsdrücke und niedrige Tidalvolumina um trotz des Entzündungsprozesses eine entsprechende Oxygenierung gewährleisten zu können (Villar et al. 2006). Die weitere Problematik des Rechts-Links-Shunts kann durch die Erhöhung der  $\text{FiO}_2$  nur bedingt kompensiert werden, wenn der Shunt nicht mehr als 30-40% beträgt. Zusätzlich wird der Shunt durch die Abnahme der funktionellen Residualkapazität verstärkt (Larsen & Ziegenfuß 2013). Häufig werden die Beatmungseinstellungen anhand des ARDS-Netzwerk-Protokolls gewählt. Dieses Protokoll macht Vorgaben über die Einstellungen des Atemzugvolumens, des Ziels der Oxygenierung, der Höhe des Plateaudrucks und des pHs und gibt Einstellungen vor um die genannten Ziele zu erreichen. Das Atemzugvolumen soll sich auf 6ml/kg des berechneten IKG belaufen, die Oxygenierung soll bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 55-80 mmHg liegen, der Plateaudruck nicht über 30 cmH<sub>2</sub>O sein und der pH sich im Bereich von 7,30-7,45 befinden. Um das Ziel der Oxygenierung zu erreichen, werden die Beatmungseinstellungen nach einer vorgegebenen PEEP/ $\text{FiO}_2$ -Tabelle gewählt (Tabelle 3).

<b><math>\text{FiO}_2</math></b>	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7
<b>PEEP</b>	5	5	8	8	10	10	10

<b><math>\text{FiO}_2</math></b>	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1
<b>PEEP</b>	12	14	14	14	16	18	18-24

Tabelle 3 Niedriger positiver endexpiratorischer Druck und hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration.  $\text{FiO}_2$ : inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PEEP: positiver endexpiratorischer Druck

Neben der PEEP-Einstellung anhand der PEEP/ $\text{FiO}_2$ -Tabelle (Tabelle 3), gibt es ebenfalls andere Methoden, welche beispielsweise den transpulmonalen Druck über die Messung des Ösophagusdrucks in die Bestimmung des PEEPs mit einbeziehen (Talmor et al. 2008).

### 1.3. Transpulmonaler Druck

Der transpulmonale Druck ( $P_{tp}$ ) ist eine Druckdifferenz, welche aus der Subtraktion des Atemwegsdrucks ( $P_{aw}$ ) und des Pleuraldrucks  $P_{(pl)}$  gebildet wird.

$$P_{tp} = P_{aw} - P_{pl} \quad [1]$$

Seine Höhe bestimmt das Füllvolumen und damit einhergehend die Dehnung der Alveolen. Bei einem positiven  $P_{tp}$  werden die Alveolen eröffnet, bei einem negativen Druck hingegen kommt es zu einem Kollaps (Atelektasen). Daher ist der transpulmonale Druck die entscheidende Größe bei der Beurteilung der mechanischen Druckbelastung (Stress) der Alveolen, welche mit beatmungsassoziierten Lungenschädigungen einhergehen kann.

Der Atemwegsdruck entspricht bei volumenkontrollierter Beatmung dem inspiratorischen Plateaudruck ( $P_{plat}$ ) und bei druckkontrollierter Beatmung dem Inspirationsdruck ( $P_{insp}$ ) während einer end-inspiratorischen Pause, in der kein Gasfluss stattfindet.

Der Intrapleuraldruck zwischen der Pleura visceralis und der Pleura parietalis ist unter physiologischen Bedingungen negativ, er pendelt unter gleichmäßiger Spontanatmung zwischen -4 und -8. Die direkte Messung des intrapleuralen Drucks ist schwer durchführbar, daher dient der Ösophagusdruck als Surrogatparameter. Die Veränderungen des intrapleuralen Drucks werden direkt auf die schlaaffe Ösophaguswand übertragen. Zum Messen des Ösophagusdrucks wird eine speziell modifizierte Magensonde mit einem integrierten, aufblasbaren Ballon genutzt. Dieser Ballon wird hierfür zwischen unterem und mittlerem Ösophagusdrittel platziert und mit einigen Millilitern an Luft gefüllt.

Es existieren zwei verschiedene Methoden zur Messung des  $P_{tp}$ , zum einen die direkte Ösophagusdruck-basierte Methode und zum anderen die Elastance-basierte Methode. Bei der direkten Ösophagusdruck-Methode wird der gemessene Ösophagusdruck mit dem Pleuradruk gleichgesetzt und der  $P_{tp}$  wie in Gleichung [1] beschrieben direkt aus der Differenz zwischen Atemwegsdruck und Ösophagusdruck berechnet. Die elastance-basierte Methode berechnet den  $P_{tp}$  aus dem Verhältnis von Lungen-Elastance ( $E_{lung}$ ) zu Gesamt-Elastance ( $E_{rs}$ ). Hierzu wird die Veränderung des Ösophagusdrucks bei In- und Expiration unter kontinuierlicher Beatmung gemessen, um daraus die  $E_{lung}$ , die Thoraxwand-Elastance ( $E_{Thorax}$ ) und die gesamte Atemwegs-Elastance ( $E_{rs}$ ) zu bestimmen (Gulati et al. 2013). Die Berechnung des  $P_{tp}$  erfolgt anschließend nach folgender Formel:

$$P_{tp} = P_{aw} * \frac{E_{lung}}{E_{rs}} \quad [2]$$

Die Elastance-basierte Methode der Bestimmung des Ptp wurde unter anderem in einer Studie von Chiumello et al zur Beurteilung der alveolären Wandspannung angewandt und daher auch in unserer Studie als Methode gewählt (Chiumello et al. 2008).

Die Messung des Pleuradrucks mittels eines Ösophaguskatheters wird ebenfalls für die Berechnung der Lungencompliance ( $C_{Lunge}$ ) sowie der Thoraxcompliance ( $C_{Thorax}$ ) benötigt. Bei der  $C_{Lunge}$  wird der Druckgradient ( $\Delta P$ ) hierbei durch die transpulmonale Druckdifferenz dargestellt.

$$C_{Lunge} = VT_e / (TP_{plat} - TP_{PEEP})$$

$VT_e$  entspricht hierbei dem expiratorischen Atemzugvolumen,  $TP_{plat}$  dem transpulmonalen Plateaudruck und  $TP_{PEEP}$  dem transpulmonalen endexpiratorischen Druck.

Bei der Berechnung der Thoraxcompliance ( $C_{Thorax}$ ) wird jedoch die transthorakale Druckdifferenz, welche aus der Subtraktion des Pleuradrucks und dem atmosphärischen Druck besteht, als Druckgradient genommen (Oczenski 2017).

Der Ptp unterstützt als Bestandteil der Berechnung der mechanischen Wandspannung (Stress) die Beurteilung der Belastung der Lunge.

#### 1.4. Stress und Strain

Durch künstliche Beatmung hervorgerufene Lungenschäden resultieren aus unphysiologischer mechanischer Wandspannung (Stress) und Dehnung (Strain). Die mechanische Spannung wird mit Hilfe des endinspiratorischen, elastance-basierten transpulmonalen Drucks gemessen.

$$Stress = E_{\text{spezielle Lungenelastizität}} * \frac{\Delta V}{FRC}$$

Die Überdehnung wird aus der Division des Lungenvolumens oberhalb der funktionellen Residualkapazität [FRC] und der funktionellen Residualkapazität gemessen (Chiumello et al. 2008).

$$Strain = \Delta V / FRC$$

Die FRC selbst ist nicht bekannt, sie kann aber bei einem PEEP von 0 mmHg mit Hilfe des EELVs bestimmt werden. Dieses kann mit Hilfe der Stickstoffeinwaschmethode gemessen werden (Olegård et al. 2005). Unter Anwendung eines PEEPs, erfordert die Messung des Strains jedoch die Berechnung der FRC wie folgt:

$$FRC = EELV - (Compliance * PEEP)$$

Die tragende Kraft der Lunge wird durch ein Skelett, bestehend aus einem fibrotischen Netzwerk aus Elastin und Kollagen, eingelagert in die extrazelluläre Matrix, gebildet. Elastinfasern sind Determinanten für die elastische Rückbildung der Lunge nach Ausdehnung des Gewebes, wohingegen Kollagenfasern im Ruhezustand der Lunge gefaltet sind und bei Inspiration aufgrund ihrer Starrheit als Begrenzung der Ausdehnung dienen. Aus der maximalen Dehnung der Kollagenfasern heraus resultiert die totale Lungenkapazität, geht der Druck über diese hinaus, entstehen potentielle Rupturen im Gewebe. Unterhalb dieser Schwelle sind ebenfalls generalisierte Lungenentzündungen möglich (Chiumello et al. 2008). Einer Studie an 29 beatmeten Schweinen zur Folge, ist es wahrscheinlich, dass die physiologischen Maximalwerte für Stress bei 27 cmH<sub>2</sub>O und für Strain bei 2,0 liegen (Protti et al. 2011). Beatmungseinstellungen oberhalb dieser Grenzen führten zu Ödemen der Lunge mit konsekutiver Gewichtszunahme.

Stress und Strain sind globale Parameter, die die Lunge als Ganzes betrachten. Bei einem ARDS-Patienten können jedoch große regionale Inhomogenitäten vorliegen, welche die Mortalität erheblich beeinflussen (Cressoni et al. 2014). Daher wäre ein regionales Monitoringverfahren der Lunge, welches die Inhomogenitäten berücksichtigt, wünschenswert.

## 1.5. Elektrische Impedanztomographie

EIT ist ein strahlungsfreies und nicht-invasives bildgebendes Verfahren, welches auf Messungen elektrischer Leitfähigkeit im menschlichen Körper beruht. Es ermöglicht die Gewinnung von regionalen Informationen über die Prozesse innerhalb der Lunge am Bett des Patienten.

EIT erstellt transversale Schnittbilder des Thorax, welche die Änderung der elektrischen Bioimpedanz im Vergleich zu einem Referenzzustand darstellen. In der Beatmung wird hier häufig die Differenz zwischen Inspiration und Expiration gewählt. Die ein- und ausströmende Luft während der Ventilation der Lunge erzeugt eine hohe Änderung der elektrischen Bioimpedanz und kann somit gut dargestellt werden. Hierzu wird ein Gürtel mit 16 bis 32 Elektroden am Brustkorb in einer transversalen Ebene auf Höhe des 4.-5. Interkostalraumes



angebracht. Durch wiederkehrende Stimulation mit niedrigen, nicht wahrnehmbaren elektrischen Wechselströmen werden Änderungen der Oberflächenspannungen an den nicht stimulierenden Elektroden wahrgenommen und mit Hilfe von Algorithmen graphisch dargestellt. Hierzu speisen zwei benachbarte Elektroden den Wechselstrom bekannter Stärke und Frequenz ein und sind somit „aktiv“, die restlichen Elektrodenpaare messen die Oberflächenspannung. Dieser Ablauf erfolgt kreisförmig im Wechsel mit einer Geschwindigkeit von 10 bis 50 Bildern pro Sekunde.

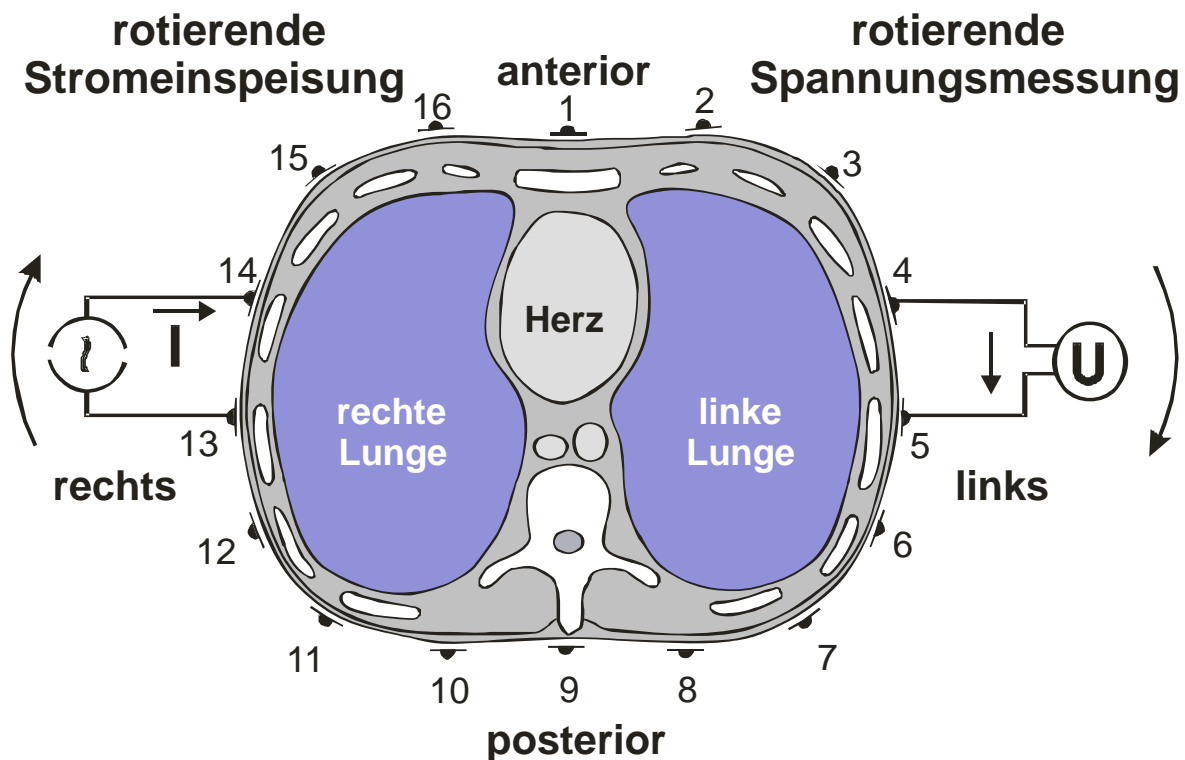


Abbildung 3 Schematische Darstellung des Thorax zur Erläuterung des Messprinzips der Elektrischen Impedanztomographie. Der Strom (I) wird rotierend eingespeist und darauffolgend die Spannung (U) gemessen. (modifiziert nach (Frerichs et al. 2001))

Durch den beschriebenen Mechanismus fließen Ströme in Form von Stromflusslinien durch das zu untersuchende Objekt. An diesen Stromflusslinien verändert sich die Spannung mit zunehmender Strecke. Senkrecht dazu verlaufen sogenannte Äquipotentiallinien welche die Oberfläche erreichen. Um die Potentialdifferenzen detektieren zu können, werden jeweils zwei Elektroden zusammengeschaltet. Jede der 16 Elektroden wird einmal als Empfänger mit ihrer Nachbarelektrode zusammengeschaltet und einmal als Senderpaar zur Stromeinspeisung genutzt, die übrigen Elektroden dienen jeweils als Empfängerpaare. Daraus resultiert der beschriebene Messzyklus mit einer hohen zeitlichen Auflösung von 10 bis 50 Bildern pro

Sekunde und einer Auflösung von 1024 Pixeln. In Abhängigkeit von der Elektrodenanzahl erhält man eine unterschiedliche Menge von Potentialdifferenzen und somit einen Unterschied in der Qualität der maximalen räumlichen Auflösung. In einem elektrisch homogenen Objekt können die gemessenen Potentialdifferenzen dank bereits bekannter Äquipotentiallinien reprojiziert und zur Bildrekonstruktion übereinandergelegt werden (Abbildung 4).

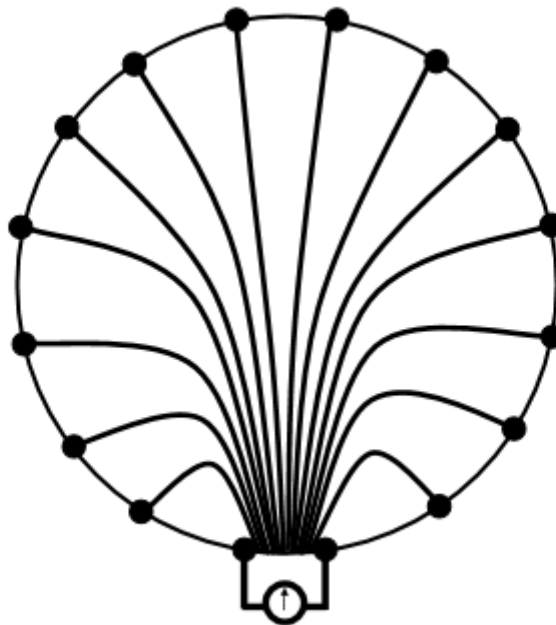


Abbildung 4 Schematische Zeichnung der Äquipotentiallinien eines elektrisch homogenen Objektes (aus (Kott 2015)).

In einem elektrisch inhomogenen Objekt wie der Lunge, ist jedoch der Verlauf der Äquipotentiallinien unbekannt. Zur Beseitigung dieser Unbekannten wird eine Referenzmessung erstellt, aus der Äquipotentiallinien, welche an die aktuelle Gegebenheit angepasst sind, gewonnen werden. Diese Daten dienen als Grundlage zur Reprojektion und Bildrekonstruktion.

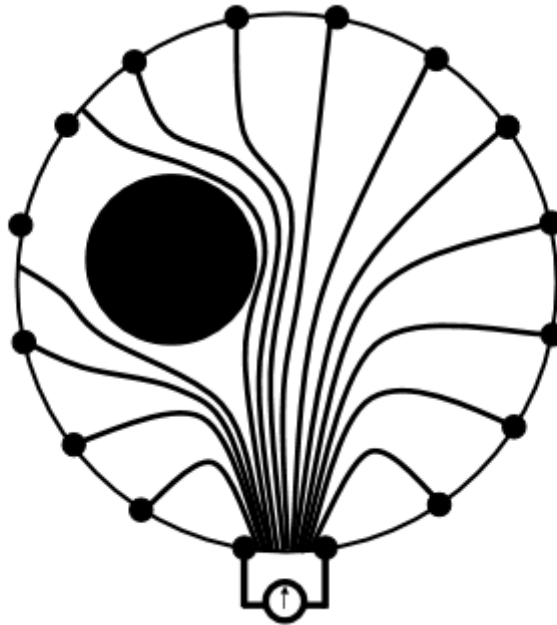


Abbildung 5 Schematische Zeichnung der Äquipotentiallinien eines elektrisch inhomogenen Objektes (aus (Kott 2015)).

Legt man diese Flächen übereinander, bekommt man Informationen über Ort und zeitlichen Verlauf der gemessenen Impedanzänderungen (Abbildung 5). Die aus diesem Algorithmus resultierenden Werte stellen prozentuale Veränderungen der Impedanz der Messung zur Referenz dar und ermöglichen somit keine Aussage über tatsächliche absolute Werte der elektrischen Bioimpedanz. Gewebearten haben unterschiedliche Impedanzen, welche durch den jeweiligen Zustand und die generelle Beschaffenheit bestimmt werden. Lungengewebe hat eine wesentlich geringere Leitfähigkeit als das umliegende Gewebe im Brustkorb und bietet dadurch einen guten Kontrast in der graphischen Darstellung. Änderungen von Luft- und Flüssigkeitsgehalt während des Atemzyklus bedingen zusätzlich eine hohe Änderung der regionalen Leitfähigkeit. Aus diesem Grunde ist die Methode der elektrischen Impedanztomographie gut geeignet um die regionale Ventilations- und Flüssigkeitsverteilung zu detektieren und über einen längeren Zeitraum aufzuzeichnen. In mehreren Studien konnte zudem gezeigt werden, dass mit Hilfe der EIT eine Erkennung von tidaler Rekrutierung und Überdehnung möglich ist (Zick et al. 2013; Costa et al. 2009; Muders et al. 2012).

### 1.5.1. Region of Interest

Prinzipiell kann das projizierte Abbild der Lunge auf dem Gerät in beliebig viele verschiedene Zonen eingeteilt werden, diese Zonen werden „Region of Interest“ (ROI) genannt. In der Praxis hat es sich jedoch bewährt, je nach Fragestellung und Auswertungssoftware die ROIs zu limitieren. In einer Studie von Zick et al., wurde das Bild zum Beispiel auf 32 horizontale ROIs aufgeteilt (Zick et al. 2013). Bei dem kommerziell erwerblichen EIT-Gerät „Pulmovista 500“ (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland), ist es möglich, das Bild sowohl in vier horizontale ROIs (Abbildung 6) als auch vier Quadranten aufzuteilen oder freie ROIs zu definieren. Horizontale ROIs ermöglichen es in Bauch- oder Rückenlage, Schwerkrafteffekte auf die Ventilationsverteilung zu untersuchen. Quadranten hingegen bieten zwar eine geringere Auflösung in ventrodorsaler Richtung, ermöglichen dafür aber einen Vergleich der Ventilationsverteilung zwischen rechter und linker Lunge, welcher vor allem bei einseitiger Ventilation und bzw. oder Seitenlage interessant ist.

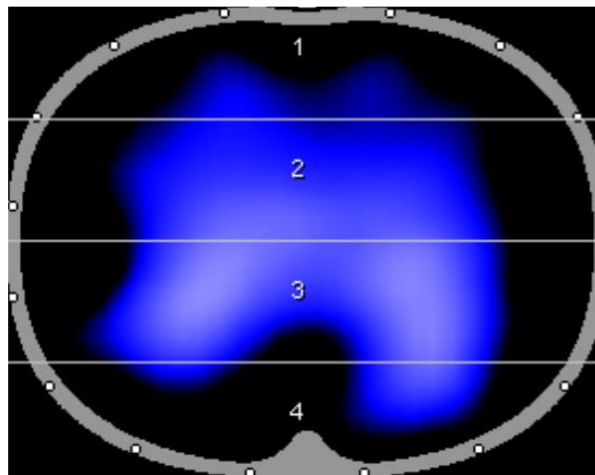


Abbildung 6 Einteilung der Darstellung der Belüftungssituation in 4 längsausgerichtete „Region of Interest“

Aufgrund der Unterteilung ist eine regionale Differenzierung der Impedanzänderung im Vergleich zur globalen Impedanzänderung möglich. Hieraus resultierend können lokale tidale Volumina der jeweiligen ROIs im prozentualen Verhältnis zum globalen Tidalvolumen betrachtet werden.

### 1.5.2. Bestimmung der regionalen Ventilationsverzögerung

Der „regionale ventilation delay index“ [RVD Index] wurde von Muders et al. mit dem Ziel eingeführt, tidale Rekrutierung mit Hilfe der EIT detektierbar und quantifizierbar zu machen. Die globale Veränderung der Gewebeimpedanz der Lunge in Bezug zu der Zeit reflektiert eine Summation aus einer großen Anzahl von unterschiedlichen Regionen der Lunge welche sich in Bezug auf ihr dynamisches und funktionales Verhalten stark voneinander unterscheiden können. Die Analyse der regionalen Impedanzänderung in Bezug zu der Zeit ( $\Delta Z(t)$ ) liefert wertvolle Informationen über die regionale Mechanik der Lunge, unter anderem kann die Analyse des unterschiedlichen regionalen Zeitverlaufes der Belüftung während der Inspiration Rückschlüsse über tidale Rekrutierung ermöglichen. Das Konzept des mit der EIT bestimmten regionalen ventilations Verzögerungsindex (RVD Index) basiert auf diesen Überlegungen und beinhaltet Informationen über den regional unterschiedlichen zeitlichen Verlauf der Inspiration. Bisherige Informationen über die Heterogenität der regionalen Belüftung der Lunge wurden mittels eines CTs gewonnen, diese Methode ist jedoch mit erheblichem Aufwand verbunden und kann nicht am Bett des Patienten erfolgen. Mit Hilfe der EIT kann die verzögerte regionale Ventilation sichtbar gemacht und quantitativ (in %) über die Standardabweichung des regionalen Verzögerungsindex ( $SD_{RVD40}$ ) eingestuft werden. Gemessen wird während eines einzelnen langsamen Inflationsmanövers mit einem konstanten Gasfluss und einem Tidalvolumen von 12ml pro Kg IKG sowie dem zu diesem Zeitpunkt eingestellten PEEP-Wert. Die RVD Zeit ( $\Delta t_{RVD}$ ) ist definiert als Differenz zwischen dem Beginn der Einatmung, (festgelegt als erster Anstieg der globalen  $\Delta Z$  Kurve) und der Zeit bis zum Erreichen der jeweiligen 40% Grenze der regionalen  $\Delta Z$  Kurve.

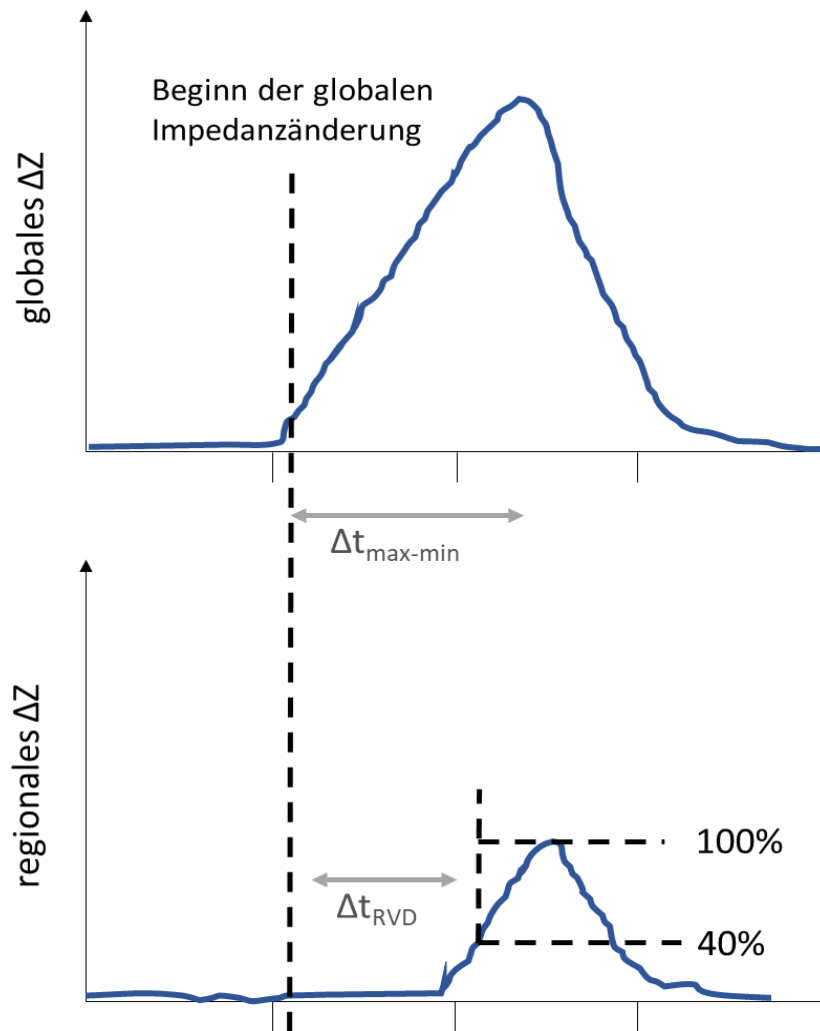


Abbildung 7 Schematische Darstellung des Regional Ventilation Delay (nach (Muders et al. 2012))  $\Delta Z$ : Impedanzänderung in Bezug zur Zeit, regionales  $\Delta Z$ : regionale Impedanzänderung; globale  $\Delta Z$ : Summe aller regionaler Impedanzänderungen;  $\Delta t_{\max-\min}$ : Inflationszeit;  $\Delta t_{RVD}$ : regionale Ventilationsverzögerungszeit (RVD Zeit).

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass  $\Delta t_{RVD}$  von der Inflationszeit abhängig ist, wurde es durch die Division mit der Inflationszeit ( $\Delta t_{\max-\min}$ ) ausgeglichen.

$$RVD_{40} = \Delta t_{RVD} / (\Delta t_{\max-\min})$$

Daher beschreibt der  $RVD_{40}$ -Wert die Verzögerung vom Überschreiten einer gewissen Grenze der jeweiligen regionalen Impedanzänderung in Bezug zur globalen Impedanzänderung. Er wird in % zur Inflationszeit angegeben. Man bestimmt folglich für alle Pixel den  $RVD_{40}$ -Wert, hierdurch entsteht ein  $RVD_{40}$ -Gesamtbild mit bis zu 1024 Werten. Anschließend berechnet man aus diesen Werten die Standardabweichung, welche den  $SD_{RVD40}$  Wert darstellt und die Inhomogenität des  $RVD_{40}$ -Gesamtbildes quantifizierbar macht.

Muders et al. konnten zeigen, dass die in der Studie gewonnenen Informationen über  $SD_{RVD40}$  mittels EIT stark mit den mittels CT gewonnenen Informationen über tidale Rekrutierung korrelierten (Muders et al. 2012).

## 1.6. Fragestellung, Ziel der Arbeit

Wie oben ausgeführt ist eine künstliche Beatmung bei Patienten mit ARDS in der Regel unumgänglich, sie birgt jedoch verschiedene Risiken für potentielle Schäden. Mit einer lungenprotektiven Beatmung sollte eine Minimierung dieser Schäden angestrebt werden. Die Einstellungen des Atemzugvolumens gemäß des ARDS-Netzwerk-Protokolls (Matthay and Hopkins 2000) folgen einer für alle Patienten gleichen Formel, welche sich nach dem IKG richtet. Der PEEP hingegen, richtet sich anhand einer festgelegten Tabelle nach der zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Oxygenierung erforderlichen  $FiO_2$ . Hierdurch wird die individuelle Pathophysiologie eines jeden Patienten unter Umständen unzureichend berücksichtigt. Daher wäre eine auf die individuelle Pathophysiologie der Patienten besser zugeschnittene Entscheidungshilfe für optimale Beatmungseinstellungen wünschenswert. Wie bereits dargestellt, bietet die EIT die Möglichkeit, die individuelle Pathophysiologie regional zu beurteilen und hat daher das Potential, zu einer individualisierten Einstellung der Beatmungsparameter anhand der Pathophysiologie beizutragen.

In der hier vorgelegten Arbeit, soll primär die Frage beantwortet werden, ob eine Optimierung der Beatmungseinstellungen mit Hilfe der EIT zu einer Reduktion von tidaler Rekrutierung führt, ohne dass es hierbei zu einer globalen Überdehnung der Lunge kommt.

Ferner soll untersucht werden, ob es nach Optimierung der Beatmung mit Hilfe der EIT im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls zu Veränderungen in den Parametern der Beatmung und des Gasaustausches kommt.

Folglich soll in dieser Pilotstudie gezeigt werden, dass mit Hilfe des EIT-basierten Algorithmus eine prospektive Einstellung der mechanischen Beatmung von Patienten mit ARDS unter dem Ziel der Vermeidung von VILI möglich ist.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Algorithmus

Basierend auf den Vorarbeiten von Zick et al. (Zick et al. 2013) wurde ein Algorithmus entwickelt, um die Beatmungseinstellungen bei ARDS-Patienten mit Hilfe der EIT besser an die individuelle Pathophysiologie anzupassen und somit im besten Falle das spätere Outcome dieser zu verbessern. Mit Hilfe von standardisierten Beatmungsmanövern sollen hierbei Faktoren wie tidale Rekrutierung, Überdehnung, Rekrutierung und Derekrutierung unter Zuhilfenahme der EIT entdeckt und durch anschließende Anpassungen der Beatmungseinstellungen beeinflusst werden. Generelle Ziele des Algorithmus sind hierbei eine Verminderung von tidaler Rekrutierung und Überdehnung und eine Maximierung der Rekrutierung bzw. Minimierung von Derekrutierung.

Die Optimierung gemäß des EIT gestützten Protokolls des Algorithmus erfolgt in dieser Studie alle dreißig Minuten. Eine Blutgasanalyse wird einmalig vor Beginn des Algorithmus und jeweils nach Ablauf des zweiten Abschnitts durchgeführt. Im Ablauf des Algorithmus findet immer der zweite Abschnitt erst nach Beendigung des ersten Abschnitts statt. Für den gesamten Zeitraum der Messung wurde die Obergrenze für den PEEP auf einen Wert von 24 cmH<sub>2</sub>O festgelegt.

#### 2.1.1. Erster Abschnitt – Prüfung von Rekrutierbarkeit

Das Grundprinzip der Optimierung im ersten Abschnitt lag in dem Bestreben nach alveolärer Rekrutierung mittels Durchführung von Rekrutierungsmanövern und PEEP-Erhöhungen nach erfolgreicher Rekrutierung. Daher wird zunächst geprüft, ob die Indikation zur Durchführung eines Rekrutierungsmanövers besteht. Dieses wird als indiziert erachtet, wenn der Horowitz-Index <300 ist und in den letzten zwei Stunden kein erfolgloses Rekrutierungsmanöver, sowie in den letzten 30 Minuten kein erfolgreiches Rekrutierungsmanöver durchgeführt worden ist. Bei einem Rekrutierungsmanöver wird zuerst der Atemwegsdruck unter CPAP-Beatmung für 40 Sekunden auf 40 cmH<sub>2</sub>O angehoben. Anschließend wird unter druckkontrollierter Beatmung der PEEP um 3 cmH<sub>2</sub>O erhöht und das  $\Delta P$  konstant gehalten. Zur Auswertung dieses Manövers, werden 3 Atemzüge nach dem Manöver mit 3 Atemzügen unmittelbar vor dem Beginn des Manövers verglichen.



Eine erfolgreiche Rekrutierung liegt vor, wenn eine Minute nach dem Manöver die Compliance einer der vier ROIs um  $\geq 3\%$ , bezogen auf die Gesamt-Compliance, zugenommen hat oder die Gesamt-Compliance um insgesamt  $\geq 10\%$  zugenommen hat. Im Falle eines erfolglosen Rekrutierungsmanövers ist der PEEP um 3cm H<sub>2</sub>O auf den vor dem Manöver eingestellten Wert zu senken.

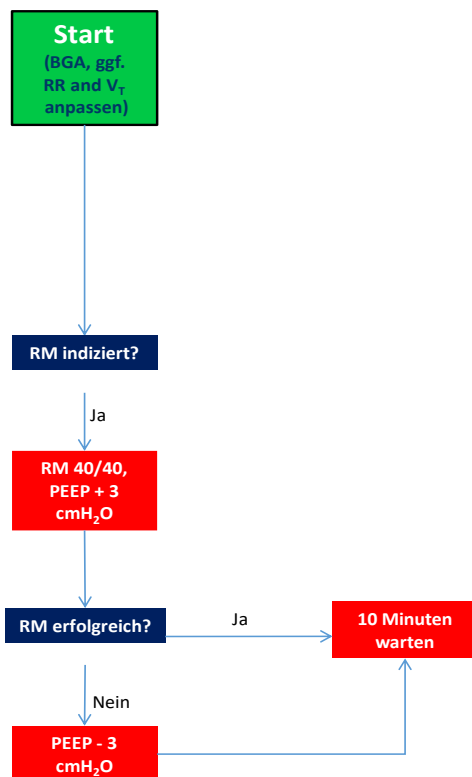


Abbildung 8 Erster Abschnitt des Algorithmus Blaue Kästen = Auswertungen von Befunden die eine Diagnose nach sich ziehen; Rote Kästen = Therapeutische Maßnahmen; Pfeile für sequenziellen Ablauf; BGA: Blutgasanalyse; RR: Atemfrequenz; V<sub>T</sub>: Atemzugvolumen; RM: Rekrutierungsmanöver; PEEP: positiver endexpiratorischer Druck

### 2.1.2. Zweiter Abschnitt – tidale Rekrutierung und Überdehnung

Nach Abschluss einer Wartezeit von 10 Minuten beginnt der zweite Abschnitt des Algorithmus. Ein Grundprinzip dieses Abschnitts beinhaltet die Vermeidung von tidaler Rekrutierung durch Erhöhung des PEEPs. Die Vermeidung von Überdehnung wird einerseits durch die Reduktion des Atemzugvolumens und andererseits durch die Reduktion des PEEPs, unter Ausschluss von tidaler Rekrutierung, erreicht. Hierbei wird mit Hilfe eines  $\Delta P/2$  Manövers geprüft, ob tidale Rekrutierung oder Überdehnung vorliegen. Bei diesem Manöver wird die Differenz zwischen PEEP und Inspirationsdruck ( $\Delta P$ ) für mindestens 5 Atemzüge durch Absenken des Inspirationsdrucks halbiert.

Als weiteres Grundprinzip dient die Vermeidung von Derekrutierung mittels Analyse der durchgeführten PEEP-Senkungen und eventuellem Rückgängigmachen der PEEP-Senkung falls eine Derekrutierung erkannt wurde.

Tidale Rekrutierung liegt laut Algorithmus dann vor, wenn nach einem  $\Delta P/2$  Manöver die regionale Compliance in einer der 4 horizontalen ROIs, bezogen auf die globale Compliance, um mehr als 3% abnimmt.

Überdehnung liegt dagegen vor, wenn nach einem  $\Delta P/2$  Manöver die Compliance in einer der 4 horizontalen ROIs, bezogen auf die globale Compliance, um mehr als 3% zunimmt.

### 2.1.3. Anpassung von PEEP und Atemzugvolumen

Je nach Diagnose erfolgt eine an die Situation angepasste Veränderung der Beatmungseinstellungen. Generell gilt, dass bei allen PEEP-Veränderungen das  $\Delta P$  konstant gehalten werden muss, indem der Inspirationsdruck um den gleichen Wert erhöht oder gesenkt wird. Nach der Durchführung der zu den jeweils vorhandenen Diagnosen gehörenden Veränderungen, wird eine 30minütige Pause als Abschluss des 2. Abschnitts vorgenommen (siehe Abbildung 9).

#### 2.1.3.1. Tidale Rekrutierung ohne Überdehnung

Bei Vorliegen von tidaler Rekrutierung erfolgt eine PEEP-Erhöhung um 3 cmH<sub>2</sub>O. Liegt keine gleichzeitige Überdehnung vor, so wird nach Einhalten der Pause erneut mit dem ersten Abschnitt des Algorithmus begonnen.

#### 2.1.3.2. Überdehnung ohne tidale Rekrutierung

Bei Vorliegen der Diagnose der Überdehnung ohne tidale Rekrutierung soll, sofern möglich, eine Atemzugvolumenreduktion ( $V_T$ -Reduktion) durchgeführt werden.

Eine  $V_T$ -Reduktion um 0,5-1 ml/kg, immer in Bezug auf das ideale Körpergewicht, ist laut Regelwerk des Algorithmus erlaubt, wenn der pH  $\geq 7,30$ , der  $pCO_2$ -Wert  $\leq 75$  mmHg, das aktuelle  $V_T > 4$  ml/kg sind und kein erhöhter Hirndruck vorliegt.

Eine  $V_T$ -Erhöhung muss dagegen erfolgen, wenn der pH  $< 7,20$  liegt und keine Erhöhung der Atemfrequenz möglich ist. Sie kann ferner vorgenommen werden, wenn das aktuelle  $V_T < 8$  ml/kg ist und keine Überdehnung vorliegt und in der letzten Stunde keine  $V_T$ -Reduktion wegen Überdehnung stattgefunden hat.

Ist eine  $V_T$ -Reduktion nicht möglich, stellt sich die Frage nach dem Zeitpunkt der letzten PEEP-Erhöhung (siehe Abbildung 9).

Die Diagnose der Derekrutierung nach einer PEEP-Senkung ist gegeben, wenn fünf Minuten nach der Senkung die Compliance in einer der vier horizontalen ROIs um  $> 3\%$  gesunken ist oder die Gesamt-Compliance um  $> 10\%$  abgenommen hat.

Liegt die Derekrutierung vor, wird ein Rekrutierungsmanöver mit anschließender PEEP-Erhöhung um 3 cmH<sub>2</sub>O durchgeführt und auf Erfolg geprüft.

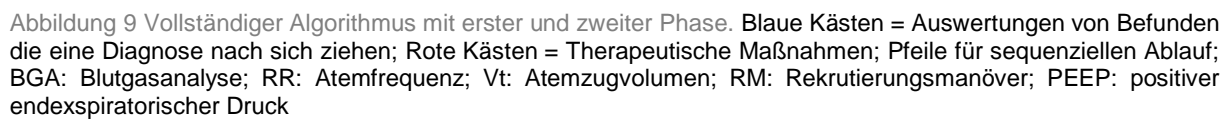
#### 2.1.3.3. Keine tidale Rekrutierung und keine Überdehnung

Liegen weder eine Überdehnung noch eine tidale Rekrutierung vor, stellt sich die Frage nach dem Zeitpunkt der letzten PEEP-Erhöhung.

Erfolgte sie vor weniger als zwei Stunden, gilt der zweite Abschnitt nach der oben genannten Pause als beendet (siehe Abbildung 9).

Erfolgte sie vor mehr als zwei Stunden, wird der PEEP um 2 cmH<sub>2</sub>O gesenkt, fünf Minuten gewartet und anschließend, wie oben bereits beschrieben, auf Derekrutierung geprüft

Liegt eine Derekrutierung vor, wird das bereits beschriebene Rekrutierungsmanöver mit darauffolgender PEEP-Erhöhung um 3 cmH<sub>2</sub>O durchgeführt und auf Erfolg geprüft. Nach erfolgter Prüfung und eventuell notwendiger Anpassung des PEEP-Wertes ist der zweite Abschnitt beendet.



## 2.2. Klinische Studie

Zur Erprobung des entwickelten Algorithmus wurde eine klinische Pilotstudie geplant, bei der zuständigen Ethikkommission beantragt und auf den anästhesiologisch geführten Intensivstationen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel ausgeführt.

Die Rekrutierung der Patienten für die Studie wurde nach positiver Bewertung des Ethikantrags (Aktenzeichen A 126/14) durch die Ethikkommission der Christian-Albrecht-Universität Kiel begonnen.

### 2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die Vollendung des 18. Lebensjahres sowie die invasive, künstliche Beatmung mit klinisch gesicherter Diagnose des ARDS gemäß Berlin-Definition. Ausschlusskriterien stellten hämodynamische Instabilitäten, Verbrennungen oder schwere Hautverletzungen im Thoraxbereich, Hochfrequenzoszillationsverfahren, Schwangerschaft, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, inspiratorische Sauerstoffkonzentration von mehr als 80%, Ösophagusvarizen sowie Zustand nach Ösophagusresektion und längere Dauer der invasiven Beatmung als 72 Stunden nach Erstdiagnose ARDS dar.

### 2.2.2. Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme

Vor Beginn der Studie erfolgte die mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten. Daran anschließend wurde nach Klärung offener Fragen die schriftliche Einwilligung eingeholt. Waren die Patienten nicht einwilligungsfähig, wurde mit Hilfe der nächsten Angehörigen der mutmaßliche Wille des betroffenen Patienten ermittelt. Bei Nichtbestehen einer gesetzlichen Betreuung wurde beim Amtsgericht Kiel eine solche, mit Vorschlag des nächsten Angehörigen als Betreuer, beantragt. Ab dem Zeitpunkt des Vorliegens einer gesetzlichen Betreuung, wurde die Einwilligung zur Studienteilnahme gemäß dem mutmaßlichen Willen des Patienten durch den gesetzlichen Betreuer erteilt.

### 2.2.3. Messaufbau und verwendete Geräte

Die EIT-Untersuchungen dieser Studie wurden mit Hilfe des CE-zertifizierten Gerätes „Pulmovista 500“ (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) durchgeführt, hierzu gehören ein Gürtel mit 16 Elektroden und eine Referenzelektrode. Die Beatmung sowie deren Einstellungen wurden mit Hilfe des Intensivbeatmungsgerätes „Evita V500“ oder „Evita XL“ (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) vorgenommen. Nach Anbringen eines endtidalen CO<sub>2</sub>-Monitorings wurde an dessen patientenabgewandten Seite eine Datex-Spirometrie installiert und mit dem Spirometriemodul „M-COVX“ (General Electric, Frankfurt am Main, Deutschland) verbunden. Über ein serielles Schnittstellenkabel wurden die Daten auf einen Laptop-Computer übertragen und mit dem Programm „S5 Collect“ (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) online ausgewertet. Zur Messung des Ösophagusdrucks wurde ein Ösophaguskatheter „Nutrivent“ (Sidam, Mirandola, Italien) gelegt und dessen Lage mit Hilfe der Online-Präsentation der Messdaten über den Laptop-Computer visuell kontrolliert. Hierzu zog man den Ösophaguskatheter nach dem Einführen solange zurück, bis die ersten kardialen Oszillationen zu sehen waren.

Zur endgültigen Lagekontrolle wurde ein endexpiratorisches Okklusionsmanöver (Baydur et al. 1982) durchgeführt und visuell auf dem Laptop-Computer unter zu Hilfenahme des S5 Collect Programms kontrolliert. Die Aufzeichnungsfrequenz für P<sub>aw</sub>, P<sub>es</sub>, Fluss, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> und P<sub>zvd</sub> betrug 50 Hertz (Hz).

Im Anschluss daran wurde die passende Größe des Gürtels gewählt und auf Höhe des 4.-5. Interkostalraums angelegt. Nach erfolgreichem Gerätecheck wurde die „Pulmovista 500“ über ein serielles Schnittstellenkabel mit der jeweils vorhandenen „Evita V500“ oder „Evita XL“ verbunden.

Abschließend wurde die Signalqualität des Gürtels überprüft und die Bildaufzeichnungsrate der „Pulmovista 500“ ebenfalls auf 50 Hertz (Hz) eingestellt.

### 2.2.4. Durchführung der Studie

Nach erneuter Prüfung der Erfüllung der Einschlusskriterien wurden die Patienten für die Messungen vorbereitet. Wegweisend für den weiteren Ablauf waren zunächst eine adäquate Sedierung unter korrekter Lagerung und Beatmung mittels Tubus und Kreislaufstabilität. Als erstes wurden die Patienten über einen Zeitraum von zwei Stunden nach dem ARDS Netzwerk-Protokoll eingestellt. Hierzu wurde zunächst das IKG errechnet und das Atemzugvolumen auf 6ml/kg IKG angepasst, der Plateaudruck sollte hierbei stets unter 30 cmH<sub>2</sub>O liegen. Der PEEP wurde zu Beginn der Messung auf mindestens 5 cmH<sub>2</sub>O eingestellt

und anschließend in Kombination mit der  $\text{FiO}_2$  nach der PEEP- $\text{FiO}_2$ -Tabelle des ARDS-Netzwerks (Tabelle 3) optimiert. In dieser Studie wurden ein niedriger PEEP und eine höhere  $\text{FiO}_2$  genutzt. Ziel der Optimierung war ein  $\text{PaO}_2$  Wert von 55 bis 80 mmHg oder eine  $\text{SpO}_2$  von 88 bis 95%. Die Atemfrequenz wurde nach dem aktuellen pH-Wert angepasst, eine Azidose erforderte die Erhöhung der Frequenz, eine Alkalose, falls möglich, deren Verringerung. Das Ziel der Optimierung lag hier bei einem pH von 7,30 bis 7,45. Das Erreichen der Ziele wurde mit Hilfe von arteriellen Blutgasanalysen geprüft und die Beatmungseinstellungen gemäß dem Protokoll gegebenenfalls angepasst. Anschließend wurden  $\text{SD}_{\text{RVD40}}$  sowie Strain und Stress für die Einstellungen des ARDS-Netzwerks gemessen.

Zur Messung des  $\text{SD}_{\text{RVD40}}$  wurde ein Low-Flow-Manöver mit einem Volumen von 12 ml/kg IKG, einem Fluss von 6 l/min und einem Startdruck entsprechend des aktuellen PEEP durchgeführt. Um den Strain zu bestimmen, wurde das EELV gemessen. Hierfür wurde unter druckkontrollierter Beatmung mit unveränderten Einstellungen die  $\text{FiO}_2$  um 10% erhöht, 10 Minuten gewartet, die  $\text{FiO}_2$  wieder um 10% gesenkt und ebenfalls 10 Minuten gewartet.

Zur Messung der mechanischen Spannung (Stress), wurde nach erfolgreicher Lagekontrolle des Ösophaguskatheters mit einer volumenkontrollierten Beatmung fortgefahren. Die Einstellungen des Atemzugvolumens, der Atemfrequenz und des Inspirationsdrucks wurden belassen, der Fluss so angepasst, dass eine end-inspiratorische Pause von 0,25 bis 0,75 Sekunden resultierte. Unter diesen Einstellungen erfolgte ein Inspiration-Hold Manöver von circa 3 bis 4 Sekunden. Daraufhin wurde eine Beatmungspause vorgenommen, hierfür wurde der Beatmungsmodus auf CPAP gewechselt. Der PEEP wurde für 10 Sekunden auf 0 cmH<sub>2</sub>O gestellt und direkt im Anschluss ein kurzes Rekrutierungsmanöver mit einem PEEP von 40 cmH<sub>2</sub>O für 10 Sekunden angeschlossen. Nach Abschluss des Rekrutierungsmanövers wurde unter den vorherigen Einstellungen weiterbeatmet.

Darauffolgend wurden der Beatmungsdruck und das Atemzugvolumen nach den Vorgaben des Algorithmus über einen Zeitraum von vier Stunden individuell angepasst. Die Oxygenierung wurde zuerst zu Beginn des Algorithmus und anschließend immer nach Beendigung der zweiten Phase mittels arterieller Blutgasanalyse kontrolliert. Nach Ablauf der vierstündigen Optimierung erfolgte erneut, wie gerade beschrieben, die Messung von Strain und Stress sowie der  $\text{SD}_{\text{RVD40}}$ . Im Anschluss an diese Messungen, wurde der Patient nach klinischen Kriterien maschinell weiterbeatmet.

Die gewonnenen Werte der beiden Methoden über Beatmungseinstellungen und Oxygenierung wurden ausgewertet und miteinander verglichen.

### 2.3. Berechnung Stress und Strain

Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Patienten, die nach Optimierung der Beatmung mit Hilfe des Algorithmus einen endinspiratorischen Ptp („Stress“) von <27 cmH<sub>2</sub>O und eine end-inspiratorische Lungendehnung („Strain“) von <2,0 (nach (Chiumello et al. 2008)) hatten.

In dieser Studie wurde die elastance-basierte Methode zur Bestimmung des primären Endpunktes des end-inspiratorischen transpulmonalen Drucks (Stress) verwendet. Daher gilt:

$$Stress = P_{plat} * \frac{E_{Lunge}}{E_{rs}}$$

P<sub>plat</sub>, E<sub>Lunge</sub> und E<sub>rs</sub> wurden jeweils am Ende der end-inspiratorischen Pause von 4 Sekunden gemessen.

### 2.4. Bestimmung der regionalen Ventilationsverzögerung

Die Auswertung des oben beschriebenen Low-Flow-Manövers wurde mit Hilfe der Software „EIT-Diag“ (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) mit einem Low-Pass-Filter von 50 Hz durchgeführt. Als Grenzwert für RVD<sub>40</sub> wurden 40% der tidalen Impedanzänderung eingestellt, daher gilt:

$$RVD_{40} = \frac{t_{40}}{t_{insp}}$$

Die Zeit bis zum Erreichen von 40% (t<sub>40</sub>), geteilt durch die Inspirationszeit (t<sub>insp</sub>), ergibt die RVD<sub>40</sub> für einen Pixel. Die RVD<sub>40</sub> wurde jeweils für alle Pixel bestimmt und mit 100 multipliziert um die Einheit % zu bekommen. Daraufhin erfolgte die Berechnung der Standardabweichung von RVD<sub>40</sub> (%) für alle Pixel, sodass eine Aussage über SD<sub>RVD40</sub> gemacht werden konnte.

### 2.5. Parameter der Beatmung

Parameter für die Beatmung sind unter anderem der PEEP, das Atemzugvolumen (V<sub>T</sub>), die Compliance und das ΔP. Diese genannten Parameter wurden jeweils am Ende der Messphasen des ARDS-Netzwerks und des Algorithmus bestimmt.



## 2.6. Bestimmung der Compliance

Die Compliance wurde wie folgt berechnet:

$$Compliance = \frac{V_T}{(P_{plat} - PEEP)}$$

Hierbei wurde  $P_{plat}$  am Ende der end-inspiratorischen Pause von 4 Sekunden gemessen.

## 2.7. Beurteilung des Gasaustausches

Parameter für den Gasaustausch sind neben dem  $PaO_2/FiO_2$ -Verhältnis unter anderem der pH und der  $paCO_2$ .

Mit Hilfe der arteriellen Blutgasanalyse wurden Informationen über den  $paO_2$ - und  $paCO_2$ -Wert gewonnen. Nach dem jeweiligen Abschluss der beiden Messphasen, wurden die Werte bestimmt und miteinander verglichen.

## 2.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Hilfe des Programms Graphpad Prism 5 für Windows (Graphpad Software, La Jolla, USA) durchgeführt. Die gewonnenen Daten aus den Messungen während den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls und des Algorithmus wurden miteinander verglichen. Zunächst erfolgte eine Prüfung auf Normalverteilung anhand des D'Agostino-Pearson-Tests. Bei normalverteilten Variablen wurde die Signifikanz der Unterschiede der beiden Methoden mit Hilfe eines gepaarten T-Test untersucht. Für nicht normalverteilte Variablen wurde der Wilcoxon-Test zur Signifikanzbestimmung angewandt. Für normalverteilte Werte wird der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  SD) und für nicht normalverteilte Werte der Median sowie die 25. und 75. Perzentile angegeben. Für die Unterschiede zwischen den Methoden wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  herangezogen. Die graphischen Darstellungen der Ergebnisse wurden ebenfalls mit Graphpad Prism erstellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patienten

Insgesamt wurden 10 Patienten in die Studie eingeschlossen, hierunter befanden sich 4 weibliche und 6 männliche Patienten (Tabelle 4). Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 63 Jahre (SD±18). Alle Patienten befanden sich in einem ARDS mit unterschiedlichen Auslösern. Neben der bestehenden Diagnose ARDS lautete bei 3 Patienten Pneumonie, bei 2 Patienten Polytrauma und 1 Patienten Leberzirrhose eine weitere Diagnose. Die 4 verbleibenden Patienten unterliefen größeren Operationen die eine postoperative Beatmung notwendig machten. Bei Ihnen wurde die Diagnose des ARDS im Zeitraum nach den Operationen gestellt.

Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Tu/Tr (mm ID)	Beatmungsrelevante Diagnose
1	73	w	160	55	Tr 7,5	ARDS, Pneumonie
2	72	w	170	85	Tu 7,0	ARDS, Polytrauma, Milzlazeration, Massivtransfusion
3	80	m	175	90	Tr 9,0	ARDS, Z.n. ACB
4	44	w	168	64	Tu 8,0	ARDS, Leberzirrhose
5	78	w	164	64	Tr 7,5	ARDS, Sepsis bei Wundheilungsstörung
6	28	m	185	110	Tr 8,5	ARDS, Polytrauma, Lungenkontusion
7	71	m	175	80	Tr 8,5	ARDS, Aspiration
8	54	m	170	45	Tu 8,0	ARDS, Z.n. Pneumonektomie re, Pneumonie links
9	78	m	170	73	Tr 8,5	ARDS
10	53	m	165	60	Tu 7,5	ARDS, Pneumonie

Tabelle 4 Demografische Daten der eingeschlossenen Patienten. (m: männlich; w: weiblich; Tu: Endotrachealtubus; Tr: Trachealkanüle; mmID: Millimeter Innendurchmesser; ACB: Aortokoronarer Bypass; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome gemäß Berlin-Definition (The ARDS Definition Task Force 2012))

Die Erfassung der Daten mittels EIT konnte bei allen Patienten erfolgreich abgeschlossen werden, kein Patient wurde somit post hoc ausgeschlossen.

### 3.2. Stress und Strain

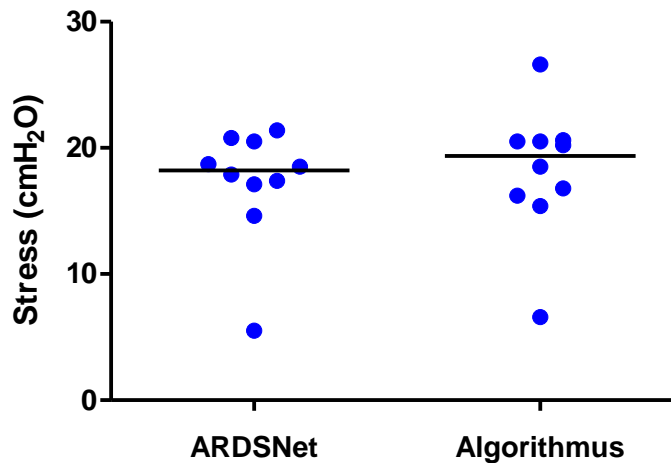


Abbildung 10 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen Stress. Stress ist der Elastance basierte endinspiratorische, transpulmonale Druck in cmH<sub>2</sub>O. Die Horizontale Linie entspricht dem Median. (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll)

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus, erreichten alle Patienten den primären Endpunkt des Stress  $<27$  cmH<sub>2</sub>O. Im Vergleich zu den Beatmungseinstellungen des ARDS Netzwerkprotokolls unterschied sich der Stress mit einem p-Wert von 0,3594 nicht signifikant. Somit blieb die Belastung der Lunge durch Stress unter beiden Methoden annähernd gleich. Nach 4 Stunden Optimierung mit Hilfe des Algorithmus fand sich ein Median von 19,4 cmH<sub>2</sub>O mit einer 25. Perzentile von 16 cmH<sub>2</sub>O und einer 75. Perzentile von 20,5 cmH<sub>2</sub>O vor. Unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich der Median auf 18,2 cmH<sub>2</sub>O mit einer 25. Perzentile von 16,5 cmH<sub>2</sub>O und einer 75. Perzentile von 20,6 cmH<sub>2</sub>O (siehe Abbildung 10).

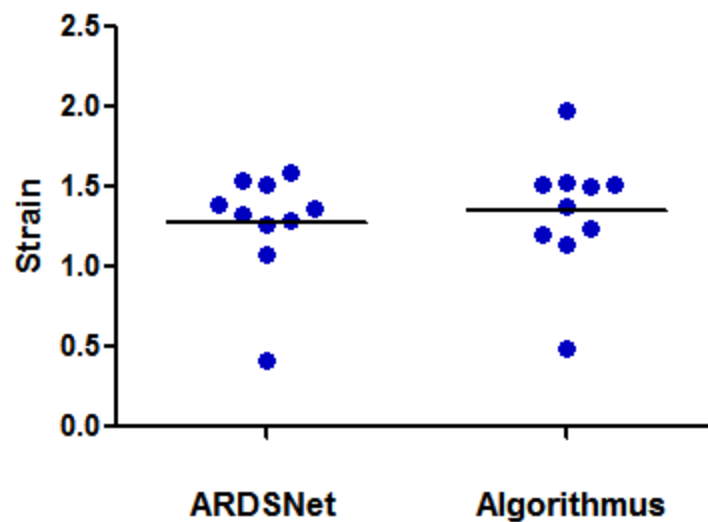


Abbildung 11 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen Strain. Die horizontale Linie entspricht dem Median. (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll)

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus, erreichten alle Patienten den primären Endpunkt des Strains  $<2$ . Strain bezog sich auf die endinspiratorische Lungendehnung. Im Vergleich zu den Beatmungseinstellungen des ARDS Netzwerkprotokolls unterschied sich der Strain mit einem p-Wert von 0,3750 nicht signifikant. Somit blieb die Belastung der Lunge durch Strain unter beiden Methoden annähernd gleich. Nach 4 Stunden Optimierung mit Hilfe des Algorithmus fand sich ein Median von 1,44 mit einer 25. Perzentile von 1,19 und einer 75. Perzentile von 1,52 vor. Unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich der Median auf 1,35 mit einer 25. Perzentile von 1,22 und einer 75. Perzentile von 1,53 (siehe Abbildung 11).

### 3.3. Standardabweichung der regionalen Ventilationsverzögerung

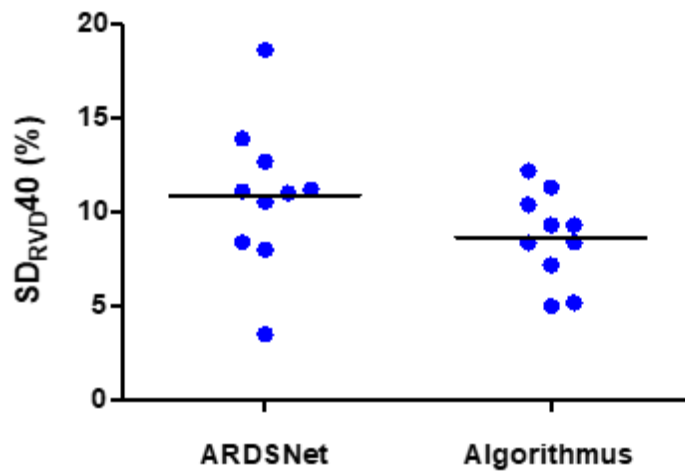


Abbildung 12 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen SDRVD40. Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert. (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll, SD<sub>RVD40</sub>: Standardabweichung der regionalen Ventilationsverzögerung bei 40%)

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus betrug der Mittelwert der SD<sub>RVD40</sub>  $8,67 \pm 2,38$  %. Der Mittelwert unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich auf  $10,9 \pm 3,96$  %. Mit einem p-Wert von 0,0547 bestand ein deutlicher Trend zur Reduktion der SD<sub>RVD40</sub> nach Optimierung mit Hilfe des Algorithmus, der jedoch nicht ganz das Signifikanzniveau von  $<0,05$  erreichte (siehe Abbildung 12).

### 3.4. Parameter der Beatmung

#### 3.4.1. Atemzugvolumen

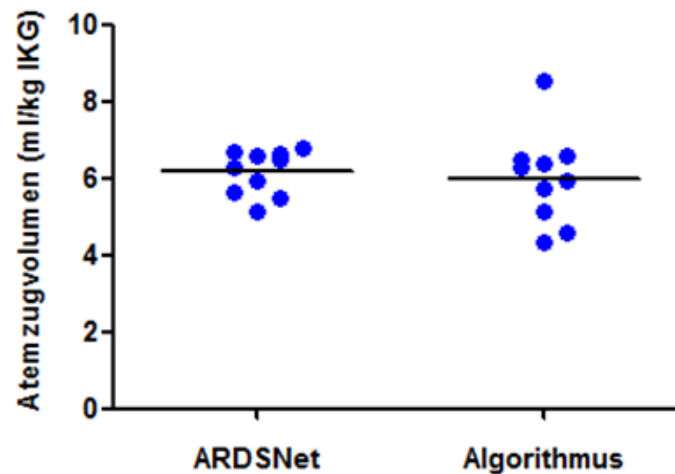


Abbildung 13 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen Atemzugvolumens in Bezug auf das ideale Körpergewicht, Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert. (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll)

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus betrug der Mittelwert  $5,99 \pm 1,19$  ml/kg IKG. Der Mittelwert unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls betrug  $6,17 \pm 0,58$  ml/kg IKG. Mit einem p-Wert von 0,731 bestand kein signifikanter Unterschied der beiden Methoden. Dennoch zeigte sich eine größere Variabilität des Atemzugvolumens nach Optimierung durch den Algorithmus, dieses drückte sich in der größeren Standardabweichung aus (siehe Abbildung 13).

### 3.4.2. Positiver endexpiratorischer Druck

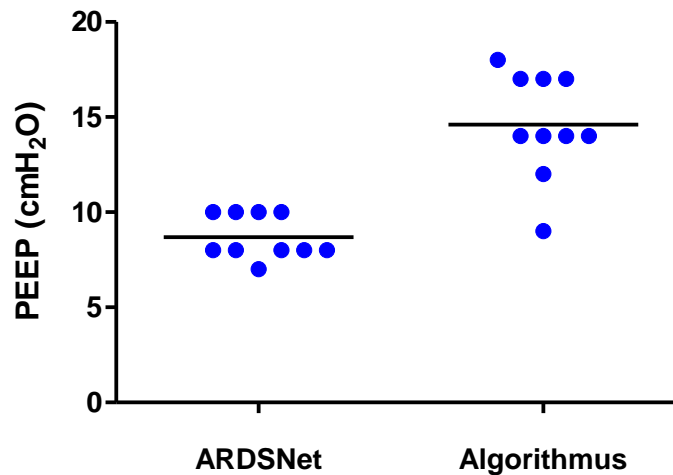


Abbildung 14 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen PEEP. Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert. (PEEP: Positiver Endexpiratorischer Druck, ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll)

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus betrug der Mittelwert des PEEP  $14,6 \pm 2,76$  cmH<sub>2</sub>O. Der Mittelwert unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich auf  $8,70 \pm 1,16$  cmH<sub>2</sub>O. Mit einem p-Wert von 0,0006 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden. Im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls war unter Anwendung des Algorithmus der PEEP deutlich höher. Zusätzlich zeigte sich eine größere Variabilität des PEEP nach Optimierung durch den Algorithmus, dieses kam in der größeren Standardabweichung zum Ausdruck (siehe Abbildung 14).

### 3.4.3. Treibende Druckdifferenz

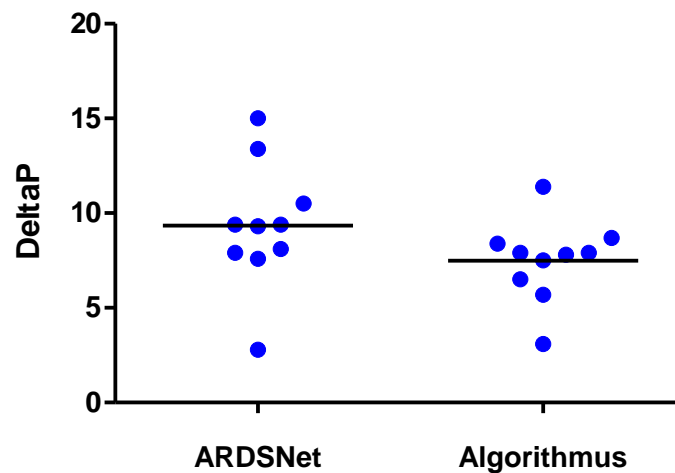


Abbildung 15 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen DeltaP. Delta P ist die Differenz zwischen endinspiratorischem- und endexpiratorischem transpulmonalen Druck. Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll)

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus betrug der Mittelwert des transpulmonalen  $\Delta P$ , welches sich aus der Differenz zwischen endinspiratorischem- und endexpiratorischem transpulmonalen Druck bildete,  $7,49 \pm 2,15$  cmH<sub>2</sub>O. Der Mittelwert unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich auf  $9,34 \pm 3,32$  cmH<sub>2</sub>O. Mit einem p-Wert von 0,1831 bestand kein signifikanter Unterschied der beiden Methoden. Im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls blieb unter Anwendung des Algorithmus die transpulmonale Druckänderung annähernd gleich (siehe Abbildung 15).



### 3.5. Compliance

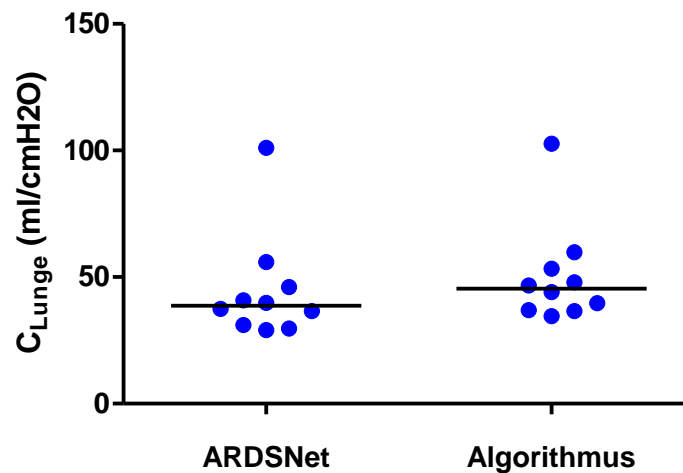


Abbildung 16 Vergleich der unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen Compliance der Lunge. Die Compliance der Lunge wird aus dem Quotienten der Volumenänderung und der transpulmonalen Druckänderung errechnet. Die horizontale Linie entspricht dem Median. (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll,  $C_{Lunge}$ : Compliance der Lunge)

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus betrug der Median der Compliance der Lunge 45,4 ml/cmH<sub>2</sub>O, die 25. Perzentile 36,9 ml/cmH<sub>2</sub>O und die 75. Perzentile 54,9 ml/cmH<sub>2</sub>O. Unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich der Median auf 38,6 ml/cmH<sub>2</sub>O, die 25. Perzentile auf 30,7 ml/cmH<sub>2</sub>O und die 75. Perzentile auf 48,5 ml/cmH<sub>2</sub>O. Im Vergleich zu den Beatmungseinstellungen des ARDS Netzwerkprotokolls unterschied sich die Compliance mit einem p-Wert von 0,2324 nicht signifikant (siehe Abbildung 16).

### 3.6. Parameter des Gasaustausches

#### 3.6.1. PaO<sub>2</sub>

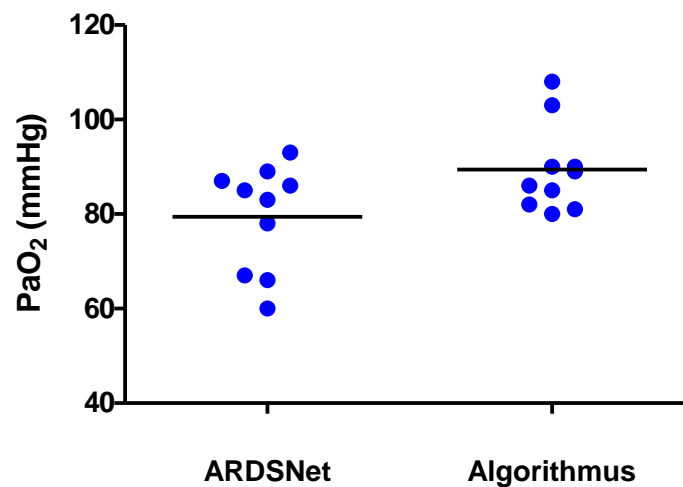


Abbildung 17 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen PaO<sub>2</sub>. Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll, PaO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg])

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus betrug der Mittelwert des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks  $89,4 \pm 9,29$  mmHg. Der Mittelwert unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich auf  $79,4 \pm 11,2$  mmHg. Mit einem p-Wert von 0,0277 bestand ein signifikanter Unterschied der beiden Methoden. Im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls stieg unter Anwendung des Algorithmus der arterielle Sauerstoffpartialdruck an (siehe Abbildung 17).

### 3.6.2. FiO<sub>2</sub>

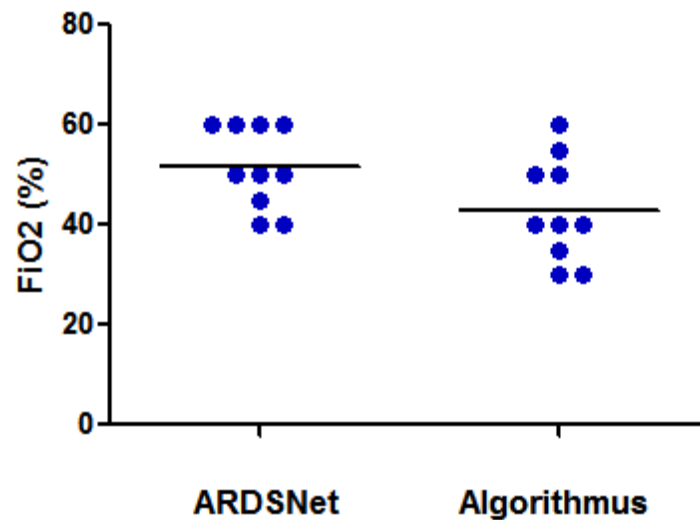


Abbildung 18 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen FiO<sub>2</sub>. Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert. (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll, FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstoffkonzentration)

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus betrug der Mittelwert der FiO<sub>2</sub>  $43 \pm 10,3$  %. Der Mittelwert unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich auf  $51,5 \pm 8,18$  %. Mit einem p-Wert von 0,0116 bestand ein signifikanter Unterschied der beiden Methoden. Im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls fiel unter Anwendung des Algorithmus die benötigte inspiratorische Sauerstoffkonzentration ab (siehe Abbildung 18).

### 3.6.3. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

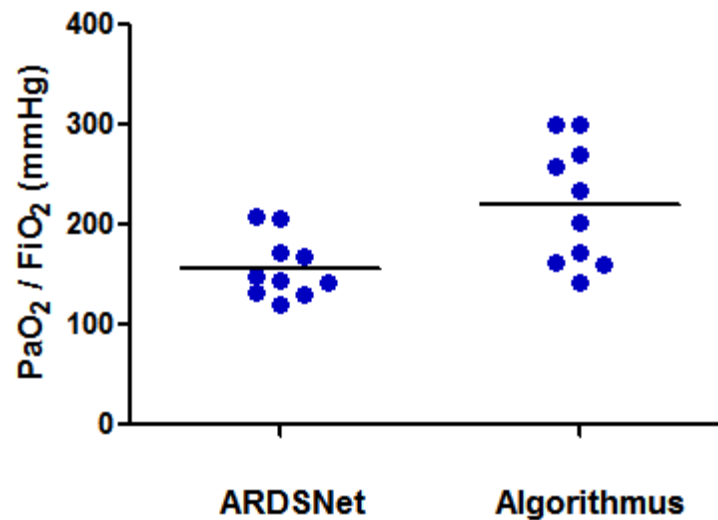


Abbildung 19 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen Horowitz-Index. Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert. (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Horowitz-Index [mmHg])

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus betrug der Mittelwert des Horowitz-Index, bestehend aus dem Verhältnis von PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>,  $220 \pm 60,2$  mmHg. Der Mittelwert unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich auf  $157 \pm 30,9$  mmHg. Mit einem p-Wert von 0,0079 bestand ein signifikanter Unterschied der beiden Methoden. Im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls stieg unter Anwendung des Algorithmus der Horowitz-Index um 63 mmHg an (siehe Abbildung 19).

### 3.6.4. pH

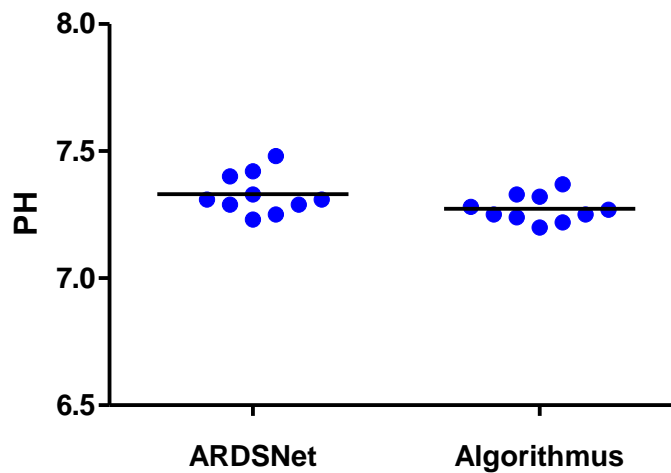


Abbildung 20 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen pHs. Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert. (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll)

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus betrug der Mittelwert des pH  $7,27 \pm 0,05$ . Der Mittelwert unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich auf  $7,33 \pm 0,08$ . Mit einem p-Wert von 0,0290 bestand ein signifikanter Unterschied der beiden Methoden. Im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls fiel unter Anwendung des Algorithmus der pH ab (siehe Abbildung 20).

### 3.6.5. PaCO<sub>2</sub>

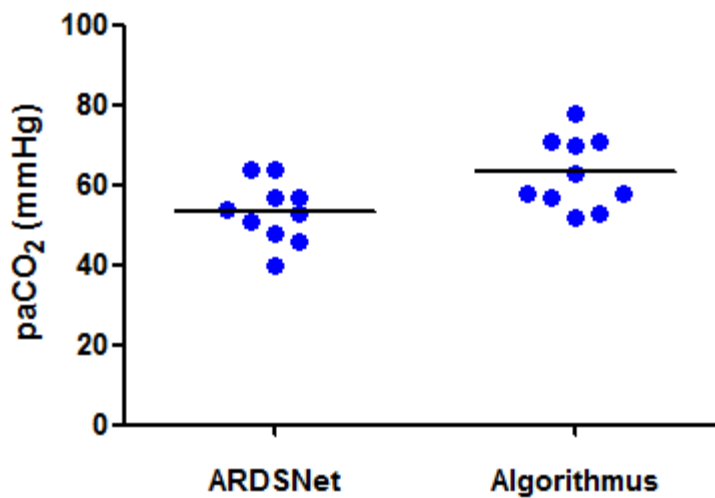


Abbildung 21 Vergleich des unter Anwendung des ARDS-Netzwerk Protokolls und des Algorithmus gemessenen paCO<sub>2</sub>. Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert. (ARDSNet: ARDS-Netzwerkprotokoll, paCO<sub>2</sub>: arterieller Kohlendioxid-Partialdruck [mmHg])

Nach 4 Stunden Optimierung der Beatmungseinstellungen durch den Algorithmus betrug der Mittelwert des paCO<sub>2</sub>  $63,1 \pm 8,88$  mmHg. Der Mittelwert unter den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls belief sich auf  $53,4 \pm 7,60$  mmHg. Mit einem p-Wert von 0,024 bestand ein signifikanter Unterschied der beiden Methoden. Im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls stieg unter Anwendung des Algorithmus der arterielle Kohlendioxid-Partialdruck an (siehe Abbildung 21).

## 4. Diskussion

Bei dieser durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass Stress und Strain nach vierstündiger Optimierung der Beatmungseinstellungen unter Anwendung des Algorithmus im physiologischen Bereich lagen. Die Nutzung der elektrischen Impedanztomographie zur Optimierung der Beatmungseinstellungen erwies sich hierbei als hilfreich und praktikabel um einen Eindruck von der Belüftungssituation der Lunge zu gewinnen. Der Algorithmus stellte sich somit als potentiell geeignete Alternative zum derzeit bestehenden ARDS-Netzwerkprotokoll dar.

Ferner zeigte sich unter den Beatmungseinstellungen des Algorithmus eine signifikante Verbesserung der mit Hilfe des Horowitz-Quotienten gemessenen Oxygenierung. Die Compliance der Lunge war im Vergleich unter den Einstellungen des Algorithmus leicht erhöht, jedoch nicht signifikant. Die regionale Ventilationsverzögerung war hingegen im Vergleich niedriger und zeigte eine deutlichere Tendenz zur Signifikanz. Bedingt durch höhere positive endexpiratorische Drücke waren die Parameter Stress und Strain zwar erhöht, aber dennoch innerhalb des vorher festgelegten physiologischen Bereiches. Der  $\text{paCO}_2$  stieg nach Optimierung mit Hilfe des Algorithmus geringfügig an, während der pH gleichzeitig signifikant abnahm.

Die geringe Anzahl von 10 Patienten gestaltet eine statistische Auswertung als schwierig. Zwar können die Ergebnisse der Auswertung als Anhaltspunkt für weitere Aussagen von Nutzen sein, dennoch kann trotz fehlender statistischer Signifikanz bereits ein klinisches Potential in dem jeweiligen Parameter existieren.

### 4.1. Stress und Strain als Parameter der pulmonalen Belastung

Das Outcome eines ARDS-Patienten wird maßgeblich durch die pulmonale Belastung beeinflusst. Um zu untersuchen, ob die globale Dehnung der Lunge nach Optimierung der Beatmung mittels Algorithmus noch im physiologischen Bereich lag, wurden die Parameter Stress und Strain mit vorher definierten Grenzen von 27  $\text{cmH}_2\text{O}$  bzw. 2.0 verwendet (Chiumello et al. 2008).

Stress kann mit Hilfe des Elastance-basierten endinspiratorischen, transpulmonalen Drucks gemessen werden und beschreibt die end-inspiratorische Wandspannung der Lunge (Mauri et al. 2016; Chiumello et al. 2016; Liu et al. 2013).

Strain bezieht sich auf die Volumenbelastung der Lunge durch Dehnung des Gewebes. Diese wird durch das Verhältnis zwischen eingeatmeten Volumen und FRC ermittelt. Die Messung des Strains erfordert in jedem Fall die Kenntnis des EELVs, welches mit Hilfe einer Stickstoffeinwaschmethode gemessen werden kann (Kamuf et al. 2017). Unter Anwendung von PEEP muss zusätzlich das PEEP-Volumen bestimmt werden, um nach Abzug des PEEP-Volumens vom gemessenen EELV die FRC ermitteln zu können.

Trotz vielzähliger Studien über die Genauigkeit dieser beiden Messmethoden als Vertreter von Stress und Strain ist kritisch zu beachten, dass eine gewisse Ungenauigkeit bei der Umrechnung bestehen bleibt. Dennoch sind diese Parameter eine validierte Möglichkeit der Objektivierung von pulmonaler Belastung. Zuletzt ist die Gewichtung eines hohen Stress bzw. Strain in Frage zu stellen. Unter der Anwendung unseres Algorithmus stiegen diese Werte an, blieben jedoch im physiologischen Bereich und verursachten eine verbesserte Oxygenierung. Protti et al. haben bereits in ihrer Arbeit gezeigt, dass auch ein hoher Stress und Strain nicht zu einer Lungenschädigung führen muss. Voraussetzung hierfür waren zum Einen die Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen und zum Anderen der Maximalwert für Stress und Strain bei 27 cmH<sub>2</sub>O und 2,0 (Protti et al. 2013). Dementsprechend ist es fraglich, ob ein höherer Stress bzw. Strain, solange dieser unterhalb der physiologischen Grenze bleibt, zwingend einen höheren Schaden der Lunge verursacht.

#### 4.2. Einfluss der Optimierung auf den Gasaustausch

Im Vergleich zu den Ergebnissen des ARDS-Netzwerkprotokolls erreichte der Algorithmus eine höhere Oxygenierung bei niedrigerem FiO<sub>2</sub>, in Verbindung mit einem erhöhten paCO<sub>2</sub> und einem niedrigeren pH.

Um einen paO<sub>2</sub> von 55-80 mmHg zu erhalten, bietet das ARDS-Netzwerkprotokoll zwei verschiedene Strategien der Beatmungseinstellung. In unserer Studie wendeten wir die Strategie der Kombination aus niedrigem PEEP und hoher FiO<sub>2</sub> an, da in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass die Strategie des höheren PEEP im Vergleich keinen Vorteil erbringt (Walkey et al. 2017; Brower et al. 2004). Die Einstellung des PEEP unter Anwendung des Algorithmus erfolgte gemäß dem Ablaufschema und variierte somit zwischen den Patienten. Im Vergleich ergaben sich jedoch im Mittel höhere Drücke und eine größere Variabilität der PEEP-Werte unter der Anwendung des Algorithmus.

Ein weiterer Unterschied zwischen dem ARDS-Netzwerk-Protokoll und dem Algorithmus war die Vorgabe des pHs und die Höhe des paCO<sub>2</sub>. Während im Protokoll der pH minimal 7,3 betragen durfte, wurde in unserem Algorithmus ein pH von bis zu 7,2 geduldet. Die Methode der permissiven Hyperkapnie ist in der Wissenschaft weit umstritten. Es gibt retrospektive



Studien welche besagen, dass ein erhöhter  $\text{paCO}_2$  in Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität steht (Nin et al. 2017). Während andere retrospektive Studien einen Überlebensvorteil unter Hyperkapnie prognostizieren (Fuchs et al. 2017) oder auf deren Potenzial zur Verbesserung der Therapie von ARDS Patienten hinweisen (O’Croinin et al. 2005). Demnach ist es kritisch zu hinterfragen, ob ein erhöhter  $\text{paCO}_2$  gleichbedeutend mit einer schlechteren Form der Behandlung des Patienten in Verbindung gebracht werden kann. Hinzu kommt der signifikant erhöhte Horowitz-Quotient, welcher eine verbesserte Oxygenierung des Patienten vermuten lässt.

#### 4.3. Einfluss der Optimierung mittels EIT auf die Atemmechanik

Die Optimierung mittels EIT führte in dieser Studie unter den Einstellungen des Algorithmus zu einer tendenziell höheren Compliance, jedoch noch ohne signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls. Das transpulmonale  $\Delta P$  verringerte sich unter den Einstellungen des Algorithmus nicht signifikant. Der Stress war geringfügig erhöht, jedoch im Vergleich nicht signifikant und unterhalb der gewählten physiologischen Belastungsgrenze. Das  $V_T$  blieb ohne signifikanten Unterschied annähernd gleich, während die  $\text{SD}_{\text{RVD40}}$  sich unter dem Algorithmus um 2,2% besserte.

Dieses lässt die Schlussfolgerung zu, dass die EIT-gesteuerte Optimierung sehr wohl Einfluss auf die Atemmechanik nimmt, auch wenn es in einem globalen Parameter wie der Compliance noch nicht statistisch signifikant sein mag. Im Gegensatz zu unserem Algorithmus, berücksichtigt das ARDS-Netzwerkprotokoll keine Informationen über regionale Prozesse in der Lunge. Schädigende Mechanismen wie Überdehnung oder tidale Rekrutierung finden zuerst im Bereich der Alveolen statt, bevor sie den globalen Bereich beeinträchtigen. Die Ableitung globaler Signale wie unter anderem der Compliance kann dazu führen, dass solche regionalen Prozesse übersehen werden. In Bezug auf tidale Rekrutierung ist es nicht nur von Bedeutung diese Prozesse zu entdecken, sondern auch den Beginn der Derekrutierung darstellen und gegebenenfalls verifizieren zu können.

Die Nutzung der EIT zur Darstellung der Mechanik der Lunge ist eine viel erforschte Methode. Während anfänglich hauptsächlich Tiermodelle zur Erforschung der Qualität dieser Methode herangezogen wurden, werden mittlerweile immer mehr Studien am Patienten veröffentlicht (Liu et al. 2016; Zick et al. 2013; Eronia et al. 2017). Sie ist dazu in der Lage, regionale Informationen zu liefern und bietet somit einen Vorteil. Unter Anwendung des Algorithmus verbesserte sich zum Beispiel die Homogenität der Belüftung der Lunge in Form eines niedrigeren  $\text{SD}_{\text{RVD40}}$ .

#### 4.4. Zusammenfassende Bewertung der vorgestellten Methode und Ergebnisse

Das Besondere an unserer Studie ist die Nutzung der EIT als prospektives Mittel zur bettseitigen Darstellung der Atemmechanik und darauf basierenden Steuerung der Beatmungstherapie. Durch die hohe zeitliche Auflösung der gewonnenen Daten und Bilder mittels EIT ist es möglich, den aktuellen Zustand der Lunge unter den vorherrschenden Beatmungseinstellungen zu jeder Zeit am Patientenbett zu beurteilen. Daher konnten die aufgenommenen Daten des Gerätes direkt in unseren Algorithmus eingefügt werden und beeinflussten somit das weitere Vorgehen.

In vorhergehenden Studien wurden die Beatmungseinstellungen nach einem vorab festgelegten Schema angewandt und die daraus resultierenden Ergebnisse mit Hilfe der EIT retrospektiv ausgewertet (Liu et al. 2016; Zick et al. 2013).

Die Verwendung der EIT als prospektives Mittel zur Einstellung des PEEPs im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls wurde ebenfalls von Eronia et al. 2017 getestet (Eronia et al. 2017). Die Steuerung der Beatmungseinstellungen erfolgte in dieser Studie jedoch nicht über die regionale Compliance, sondern über Änderungen der endexpiratorischen Lungenimpedanz [EELI]. Die EELI ist ein sehr störanfälliger Parameter, alleine die Patientenlagerung sowie die Verwendung einer Wechseldruckmatratze würden die gemessenen Werte beeinflussen. Zusätzlich wurde im Vergleich zu unserer Studie kein Ösophagusdruck zur Berechnung der Compliance gemessen. Das  $V_T$  wurde bei 6-8 ml/kg IKG belassen und nicht individuell angepasst. Die Ergebnisse dieser Studie können daher nicht mit den Ergebnissen unseres Algorithmus verglichen werden.

Die Ergebnisse unserer Studie erwecken den Anschein, dass die Strategie des Algorithmus zu einer besseren Beatmung des Patienten führt. Trotz im Vergleich niedrigeren pH, höheren  $paCO_2$  und höheren PEEP, gab es keinen signifikanten Unterschied bei den Parametern des Stress und Strains. Die Patienten wiesen eine bessere Oxygenierung in Form von einem relevant höheren Horowitz-Index und einer tendenziell gesteigerten Compliance der Lunge auf, zudem verringerte sich die  $SD_{RVD40}$  als Maß für tidale Rekrutierung unter Anwendung des Algorithmus im Vergleich um 20%.

#### 4.5. Limitationen der Studie

Trotz des Ergebnisses der verbesserten Oxygenierung der Patienten unter Anwendung des Algorithmus beinhaltet diese Studie ihre Limitationen. Die Anzahl von nur 10 Patienten stellt eine statistische Auswertung wie bereits erwähnt in Frage, sodass die Ergebnisse mehr als

hypothesengenerierend, denn als definitiv bewiesene Fakten gesehen werden sollten. Hierbei stellt sich die Frage des richtigen Zeitpunktes für das Einschließen eines Patienten in die Studie. Ein Einschlusskriterium lautete, dass der Patient nicht länger als 72 Stunden invasiv beatmet wurde. Im klinischen Alltag bereitete dieser enge Zeitrahmen durchaus Probleme, da in fast allen Fällen die Patienten selbst nicht einwilligungsfähig waren. Es mussten zuerst Angehörigengespräche zur Erfassung des mutmaßlichen Patientenwillens geführt, sowie Anträge auf gesetzliche Betreuung eingereicht werden. Für den engen Zeitraum als Bedingung sprach, dass in der exsudativen Frühphase des ARDS noch ein hohes Potenzial für Rekrutierung vorhanden ist und die bereits bestehenden Veränderungen der Lunge noch reversibel sind (The ARDS Definition Task Force 2012).

Eine weitere Limitation lag im Aufwand der Durchführung der Studie. Die Patienten mussten für den Zeitraum der Anwendung sediert und relaxiert sein, zusätzlich funktionierte der Algorithmus nur unter kontrollierter Beatmung, nicht unter assistierter Beatmung. Die häufigen Veränderungen der Beatmungseinstellungen machten die Anwesenheit eines geschulten Anwenders am Beatmungsgerät unverzichtbar und waren somit unter klinischen Alltagsbedingungen nicht ohne weiteres realisierbar. Der Zeitraum der Messungen des Algorithmus bedeutete vor allem für die Pflege eine nicht zu vernachlässigende Einschränkung in der Ausführung der pflegerischen Maßnahmen. Dieses mochte für eine einmalige Studie kompensierbar sein, würde jedoch bei regelmäßiger Anwendung zu einer nicht akzeptablen Einschränkung der Arbeit führen. Bei einer Anwendung des Algorithmus über einen längeren Zeitraum als 4 Stunden, wäre es wahrscheinlich möglich, nach einer anfänglichen Stabilisierungsphase mit kurzen Intervallen, die späteren Intervalle länger werden zu lassen. Hierdurch ergäbe sich dann die Möglichkeit, der Pflege einen angemessenen Zeitraum zur Ausführung der pflegerischen Maßnahmen zu ermöglichen. Denkbar wäre ein Modell, bei dem die ersten 2 Stunden bis zum Erreichen eines ersten stabilen Zustandes in engmaschigen Intervallen optimiert wird und im Anschluss lediglich alle 4-8 Stunden eine erneute Optimierung durchgeführt wird.

Die Auswertung der einzelnen Manöver erfolgt derzeit noch auf einem separaten Laptop und erfordert gute Kenntnisse in der Bedienung. Wünschenswert wäre demnach die Implementierung des Algorithmus in die Software des EIT-Geräts.

Eine andere Limitation stellt die elektrische Impedanztomographie selbst dar. Der Gürtel mit seinen 16 Elektroden kann lediglich einen begrenzten Abschnitt der Lunge auf dessen Höhe darstellen. Im Gegensatz zur computertomographischen Bildgebung ist es mit den gegenwärtig verfügbaren EIT-Geräten nicht möglich, ein dreidimensionales Bild der gesamten Lunge zu erzeugen. Die bisherige Gewinnung von regionalen Informationen der Lunge in

Bezug auf Belüftung und Heterogenität mittels CT-Aufnahmen ist jedoch durch ihren Aufwand und durch die Strahlenbelastung des Patienten deutlich limitiert. Zusätzlich ist es nicht möglich, diese Messungen am Bett des Patienten zu absolvieren. Zuletzt ist als eine mögliche Fehlerquelle der EIT die deutliche Untersucherabhängigkeit in Bezug auf die Qualität der gewonnenen Daten zu nennen. Die Sorgfalt der Positionierung des Gürtels geht mit der Genauigkeit der Daten und Bilder einher und ist somit von großer Bedeutung. Dennoch ist die Nutzung der EIT im Vergleich zu der bisherigen Methode der CT eine gute Alternative (Wolf et al. 2013).

Die Bestimmung des transpulmonalen Drucks mit Hilfe des Ösophaguskatheters sowie die Errechnung des endexpiratorischen Lungenvolumens mittels Kohlendioxid-Einwaschmethode bedingen die Gefahr der Ungenauigkeit. Diese ist jedoch sehr gering, sodass die genannten Methoden durchaus als Parameter zu Rate gezogen werden können (Kamuf et al. 2017; Mauri et al. 2016).

Da es eine klinische Pilotstudie ohne randomisierte Kontrollgruppe und ohne eine anschließende Langzeitbeobachtung war, gestaltet sich zudem eine Aussage in Bezug auf die langfristigen Auswirkungen der Beatmung mittels EIT als schwierig.

#### 4.6. Erreichen der Ziele und Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie ist es gelungen, mit Hilfe des Algorithmus und der elektrischen Impedanztomographie den primären Endpunkt des Strain unter 2,0 und des Stress unter 27 cmH<sub>2</sub>O zu erreichen. Stress und Strain wurden zwar im Vergleich zu den Einstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls nicht minimiert, lagen jedoch im physiologischen Bereich.

Unter Anwendung des Algorithmus verbesserten sich die Oxygenierung der Patienten sowie die Compliance ihrer Lunge deutlich, sodass man von einem Unterschied zwischen den beiden Beatmungsstrategien sprechen kann. Die größere Standardabweichung der Beatmungsparameter wie zum Beispiel dem höheren PEEP oder  $V_T$  deutet auf ein individuelleres Eingehen auf den Patienten unter Anwendung des Algorithmus als unter Anwendung des ARDS-Netzwerkprotokolls hin. Unter zu Hilfenahme der EIT konnten tidale Rekrutierung sowie Überdehnung zuverlässig dargestellt werden. Folglich konnte mit der Anwendung des EIT-basierten Algorithmus eine prospektive Einstellung der mechanischen Beatmung zur Vermeidung von ventilationsassoziierten Lungenverletzungen erreicht werden.

Um den Algorithmus zukünftig klinisch anwendbarer zu gestalten, wäre eine Weiterentwicklung der Pulmovista mit Integration des Algorithmus zwingend wünschenswert. Eine andere Möglichkeit der Weiterentwicklung des Algorithmus zur Anwendung bei spontaner Atmung wäre denkbar. Ebenfalls wünschenswert, wäre eine multizentrisch angelegte, randomisierte Studie mit einer größeren Patientenzahl und einer Langzeitbeobachtung, zur Überprüfung der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass der Algorithmus durchaus dazu in der Lage ist, die Beatmung von ARDS-Patienten individueller angepasst an die pathophysiologischen Bedürfnisse zu gestalten. Die EIT kann hierfür auch in Zukunft als wertvolle Unterstützung dienen.

## 5. Zusammenfassung

### 5.1. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen durch vorherige Studien entwickelten Algorithmus zur Verbesserung der Beatmungseinstellungen unter Zuhilfenahme der elektrischen Impedanztomographie bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom an zu wenden und dessen Funktionalität sowie Effektivität zu erproben. Hierzu stellte sich primär die Frage, ob eine Optimierung mit Hilfe der elektrischen Impedanztomographie zu einer Reduktion von tidaler Rekrutierung führt, ohne dass es hierbei zu einer globalen Überdehnung der Lunge kommt. Globale Überdehnung der Lunge wurde definiert als endinspiratorischer transpulmonaler Druck („Stress“)  $>27$  cmH<sub>2</sub>O und endinspiratorische Lungendehnung („Strain“)  $>2$ . Ein weiteres Ziel war der Vergleich des Gasaustausches, der Beatmungseinstellungen und der Atmungsmechanik zwischen den Beatmungseinstellungen des ARDS-Netzwerkprotokolls und des Algorithmus.

### 5.2. Methoden

Nach positiver Bewertung durch die zuständige Ethikkommission, konnten bisher 10 Patienten in eine klinische Pilotstudie eingeschlossen werden. Für jeden Patienten lag eine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie vor. Zuerst wurden die Patienten über einen Zeitraum von zwei Stunden entsprechend den bislang gängigen Kriterien der niedrigen positiven endexpiratorischen Drucktabelle des ARDS-Netzwerk-Protokolls eingestellt und Blutproben zur Bestimmung der Oxygenierung genommen sowie Messungen der Belüftungssituation der Lunge mit Hilfe der elektrischen Impedanztomographie (Pulmovista 500, Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) erstellt. Darauffolgend wurden die Beatmungseinstellungen der Patienten über einen Zeitraum von circa vier Stunden mit Hilfe des Algorithmus optimiert. Hier wurden ebenfalls Blutproben zum Zwecke der Beurteilung der Oxygenierung genommen und Aufnahmen über die Belüftungssituation mit Hilfe der elektrischen Impedanztomographie erstellt.

### 5.3. Ergebnisse

Der endinspiratorische transpulmonale Druck („Stress“), sowie die endinspiratorische Lungendehnung („Strain“), als Zeichen globaler Überdehnung der Lunge, waren im Vergleich zum ARDS-Netzwerkprotokoll erhöht, blieben jedoch mit einem Median von 19,4 cmH<sub>2</sub>O für

Stress und 1,44 für Strain im physiologischen Bereich. Zusätzlich war der Unterschied zwischen den beiden Strategien nicht signifikant.

Die Compliance der Lunge verbesserte sich unter Anwendung des Algorithmus und lag bei einem Median von 45,4 ml/cmH<sub>2</sub>O im Vergleich zu 38,6 ml/cmH<sub>2</sub>O des ARDS-Netzwerkprotokolls, jedoch statistisch nicht signifikant.

Die tidale Rekrutierung, gemessen mit Hilfe der Ventilationsverzögerung, verringerte sich um 20% im Vergleich und lag bei einem Mittelwert von  $8,67 \pm 2,38$  %.

Der Horowitz-Index war unter den Beatmungseinstellungen des Algorithmus um 62,9 mmHg gestiegen und hatte einen Mittelwert von  $220,1 \pm 60,2$  mmHg. Im Vergleich dazu betrug der Mittelwert des ARDS-Netzwerkprotokolls  $157,2 \pm 31$  mmHg

#### 5.4. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine individualisierte Einstellung der Beatmung mit Hilfe des Algorithmus machbar ist und es hierbei zu keiner globalen Überdehnung der Lunge kam. Ferner liefert die Studie Hinweise auf eine Verbesserung der Oxygenierung und Atmungsmechanik. Die elektrische Impedanztomographie erweist sich hierbei als verlässliche Methode zur direkten Darstellung der Belüftungssituation der Lunge. Um eine eventuell daraus hervorgehende multizentrische, randomisierte Studie bestreiten zu können, müssen noch Optimierungen im Ablauf der Messungen erfolgen. Unter anderem ist eine Weiterentwicklung der Software der Pulmovista notwendig, sowie eine Vereinfachung der Auswertung und Anwendung des Algorithmus. Dennoch hat der Algorithmus das Potenzial, die Beatmung von Patienten mit akutem Atemnotsyndrom zu verbessern.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aorto-koronarer Bypass
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
$C_{\text{lunge}}$	Compliance der Lunge
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
E	Elastance
EIT	Elektrische Impedanztomographie
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Hz	Hertz
I	Inertance
IKG	Ideales Körpergewicht
IL	Interleukin
IQR	Interquartile range
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
m	Männliches Geschlecht
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmID	Millimeter Innendurchmesser
MW	Mittelwert
P	Druck
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
P <sub>aw</sub>	Atemwegsdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
P <sub>es</sub>	Ösophagusdruck
P <sub>ZVD</sub>	Zentralvenöser Druck
R	Resistance
ROI	Region of Interest
RVD	Regionale Ventilationsverzögerung
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TP <sub>PEEP</sub>	Transpulmonaler endexpiratorischer Druck
TP <sub>PLAT</sub>	Transpulmonaler Plateaudruck
Tr	Trachealkanüle
Tu	Endotrachealtubus
VILI	Ventilation induced lung injury
VT	Tidalvolumen



$VT_e$	Expiratorisches Tidalvolumen
w	Weibliches Geschlecht
$\Delta t_{RVD}$	Regionale Ventilationsverzögerungszeit
$\Delta t_{max-min}$	Inflationszeit
$\Delta Z(t)$	Impedanzänderung pro Zeit

## 7. Literaturverzeichnis

- Amato, M. et al., 1998. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338(6), pp.347–354.
- Amato, M.B.P. et al., 2015. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 372(8), pp.747–755.
- Ashbaugh, D.G. et al., 1967. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, 7(1), pp.60–61.
- Baydur, A. et al., 1982. A Simple Method for Assessing the Validity of the Esophageal Balloon Technique1–2. *American Review of Respiratory Disease*, 126(5), pp.788–91.
- Becher, T., 2013. *Bestimmung der Atemmechanik bei unterstützter Spontanatmung durch minimale Variation des Unterstützungsdrucks*. CAU Kiel.
- Bellani, G. et al., 2016. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama*, 315(8), p.788.
- Brower, R.G. et al., 2004. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 351(4), pp.327–36.
- Cannon, J. et al., 2018. Acute Respiratory Failure. *Military Medicine*, 183(suppl\_2), pp.123–129.
- Chiumello, D. et al., 2008. Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 178(4), pp.346–355.
- Chiumello, D. et al., 2016. The occlusion tests and end-expiratory esophageal pressure: measurements and comparison in controlled and assisted ventilation. *Annals of Intensive Care*, 6(1), p.13.
- Costa, E.L. V et al., 2009. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Medicine*, 35(6), pp.1132–1137.

- Cressoni, M. et al., 2014. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(2), pp.149–158.
- Dreyfuss, D., Ricard, J.-D. & Saumon, G., 2003. Ventilator-induced lung injury. *ERS Journals*, 22(42), p.2s–9s.
- Eronia, N. et al., 2017. Bedside selection of positive end-expiratory pressure by electrical impedance tomography in hypoxemic patients: a feasibility study. *Annals of Intensive Care*, 7(1), p.76.
- Frerichs, I. et al., 2001. Gravity effects on regional lung ventilation determined by functional EIT during parabolic flights. *Journal of Applied Physiology*, 91(1), pp.39–50.
- Fuchs, H. et al., 2017. Permissive hypercapnia for severe acute respiratory distress syndrome in immunocompromised children: A single center experience. *PLoS ONE*, 12(6), pp.1–14.
- Gattinoni, L. et al., 2006. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*, 354(17), pp.1775–86.
- Gulati, G. et al., 2013. Pleural pressure and optimal positive end-expiratory pressure based on esophageal pressure versus chest wall elastance: Incompatible results. *Critical Care Medicine*, 41(8), pp.1951–1957.
- Kamuf, J. et al., 2017. Endexpiratory lung volume measurement correlates with the ventilation/perfusion mismatch in lung injured pigs. *Respiratory Research*, 18(1), p.101.
- Kott, M., 2015. *Nicht-invasive Messung der regionalen respiratorischen Zeitkonstanten mittels elektrischer Impedanztomographie bei kritisch kranken Patienten mit akutem Lungenversagen*. CAU Kiel.
- Larsen, R. & Ziegenfuß, T., 2013. *Beatmung* 5th ed., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Liu, Q. et al., 2013. Lung stress and strain during mechanical ventilation in animals with and without pulmonary acute respiratory distress syndrome. *Journal of Surgical Research*, 181(2), pp.300–307.

- Liu, S. et al., 2016. Identification of regional overdistension, recruitment and cyclic alveolar collapse with electrical impedance tomography in an experimental ARDS model. *Critical Care*, 20(1), p.119.
- Lumb, A., 2010. *Nunn's Applied Respiratory Physiology* 7th ed., Elsevier.
- Matthay and Hopkins, 2000. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine*, 342(18), pp.1301–1308.
- Mauri, T. et al., 2016. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Medicine*, 42(9), pp.1360–1373.
- Muders, T. et al., 2012. Tidal recruitment assessed by electrical impedance tomography and computed tomography in a porcine model of lung injury\*. *Critical care medicine*, 40(3), pp.903–11.
- Nin, N. et al., 2017. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*, 43(2), pp.200–208.
- O'Croinin, D. et al., 2005. Bench-to-bedside review: Permissive hypercapnia. *Critical care (London, England)*, 9, pp.51–59.
- Oczenski, W., 2017. *Atmen-Atemhilfen* 10. überar., New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Olegård, C. et al., 2005. Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: A modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesthesia and Analgesia*, 101(1), pp.206–212.
- Petrucchi, N. & Iacovelli, W., 2004. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. In N. Petrucci, ed. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, pp. 1–28.
- Protti, A. et al., 2013. Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any difference between statics and dynamics? *Critical Care Medicine*, 41(4), pp.1046–1055.
- Protti, A. et al., 2011. Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any safe threshold? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(10), pp.1354–1362.

- Ruhl, A.P. et al., 2017. Healthcare utilization and costs in ARDS survivors: a 1-year longitudinal national US multicenter study. *Intensive Care Medicine*, 43(7), pp.980–991.
- Slutsky, A., 2005. Ventilator-Induced Lung Injury: From Barotrauma to Biotrauma. *Respiratory Care*, 50(5), pp.646–659.
- Slutsky, A.S. & Ranieri, V.M., 2013. Ventilator-Induced Lung Injury. *The New England journal of medicine*, 369(22), pp.2126–36.
- Talmor, D. et al., 2008. Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. *New England Journal of Medicine*, 359(20), pp.2095–2104.
- The ARDS Definition Task Force, 2012. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama*, 307(23), pp.E1–E8.
- Villar, J. et al., 2006. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial\*. *Critical Care Medicine*, 34(5), pp.1311–1318.
- Walkey, A.J. et al., 2017. Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(4), pp.S297–S303.
- Webb, H.H. & Tierney, D.F., 1974. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *The American review of respiratory disease*, 110(5), pp.556–565.
- Wolf, G.K. et al., 2013. Mechanical Ventilation Guided by Electrical Impedance Tomography in Experimental Acute Lung Injury\*. *Critical Care Medicine*, 41(5), pp.1296–1304.
- Zick, G. et al., 2013. Effect of PEEP and Tidal Volume on Ventilation Distribution and End-Expiratory Lung Volume: A Prospective Experimental Animal and Pilot Clinical Study. *PLoS ONE*, 8(8).

## 8. Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Norbert Weiler für seine absolute Unterstützung und sein volles Vertrauen danken. Er stand zu hundert Prozent hinter dieser sehr aufwendigen Studie und hat uns immer den Rücken für dessen Durchführung freigehalten. Ich konnte mich jederzeit darauf verlassen, bei aller Hektik des Alltages ein offenes Ohr und motivierende Unterstützung zu finden.

Bei Prof. Dr. med Markus Steinfath möchte ich mich für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Tobias Becher für seine einzigartig fantastische Betreuung, ohne seine unermüdliche Geduld und Motivation wäre dieses Projekt nicht durchführbar gewesen. Seine unkomplizierte, offene Art hat mir sehr dabei geholfen, diese anfangs vollkommen fremde und teils überfordernde Welt der Forschung zu entdecken und zu überleben. Auch die sich teilweise als sehr langwierig darstellenden Messungen wurden mit Hilfe seiner Unterstützung zu einer schönen Abwechslung im Studienalltag.

Ein weiterer Dank gilt Dr. med. Matthias Kott, welcher mir zum Einstieg ohne zu zögern seine Dissertation mitsamt seiner Grafiken zur Verfügung stellte.

Frau Dr. med. Inéz Frerichs möchte ich für die Bereitstellung ihrer Grafik zur EIT danken.

Ein weiterer Dank gilt den Studynurses Stefanie D'Aria und Corinna Buchholz, welche mich bei der Patientenrekrutierung gelegentlich tatkräftig unterstützt haben.

Bei allen involvierten Pflegekräften möchte ich mich für ihre Geduld und Zusammenarbeit in der Durchführung der Messungen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt allen Patienten und deren Angehörigen, die in diese Studie eingewilligt haben. Ohne sie wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Der größte Dank gilt allerdings meinen Eltern, welche meinen Wunsch Medizin zu studieren trotz aller Hindernisse mit all ihren Kräften ermöglicht haben. Ohne ihre Liebe, Geduld und Unterstützung wäre ich nie so weit gekommen.

## **Electrical impedance tomography**

Id: 160604-233

### **INDIVIDUALIZED ADJUSTMENT OF MECHANICAL VENTILATION WITH EIT**

Tobias Becher<sup>1</sup>, Valerie Buchholz<sup>1</sup>, Timo Meinel<sup>1</sup>, Dirk Schädler<sup>1</sup>, Norbert Weiler<sup>1</sup>, Inez Frerichs<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

**Preferred presentation type:** Oral

#### **Abstract text: Introduction**

Prevention of ventilator-induced lung injury (VILI) is a major clinical challenge. EIT can detect causes of VILI like alveolar cycling and overdistension <sup>1, 2</sup>. We developed an EIT-based algorithm for individualized adjustment of positive endexpiratory pressure (PEEP) and tidal volume ( $V_T$ ) with the aim of reducing alveolar cycling and overdistension and inducing lung recruitment.

#### **Objectives**

To apply the EIT-based algorithm in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and to assess its feasibility for individualized adjustment of ventilator settings.

#### **Methods**

We conduct a pilot clinical study in patients requiring mechanical ventilation for early ARDS. EIT measurements are performed using the PulmoVista 500 device (Dräger, Lübeck, Germany). Patients are initially ventilated according to the ARDS network algorithm <sup>3</sup> using a low PEEP strategy and  $V_T$  of 6 ml / kg predicted body weight (phase ARDSNet). The patients are then ventilated according to the EIT-based algorithm during a four-hour period (phase EIT). During the phase EIT, measurement maneuvers for overdistension and alveolar cycling are performed every 30 minutes and PEEP and  $V_T$  are adjusted according to the EIT results. After the four-hour period, the resulting  $V_T$ , PEEP,  $PaO_2/FiO_2$  ratio, respiratory system compliance ( $C_{rs}$ ), driving pressure ( $\Delta P$  <sup>4</sup>), standard deviation of regional ventilation delay (SDRVD40) <sup>2</sup> and other parameters are assessed and compared to the values measured at the end of the phase ARDSNet. All results are presented as mean values  $\pm$  standard deviation.

#### **Results**

To date, 8 patients (4 male, 4 female, age  $62 \pm 17$  years, height  $171 \pm 7$  cm) were included.  $V_T$  and PEEP changed from  $398 \pm 54$  (ARDSNet) to  $388 \pm 117$  ml (EIT) and from  $8.6 \pm 1.1$  to  $14.3 \pm 2.6$  mbar, respectively.  $PaO_2/FiO_2$  ratio improved from  $159 \pm 31$  to  $233 \pm 56$  mmHg,  $C_{rs}$  from  $37 \pm 7$  to  $40 \pm 13$  ml/mbar and  $\Delta P$  decreased from  $10.8 \pm 1.6$  to  $9.8 \pm 1.5$  mbar. SDRVD40 decreased from  $11.2 \pm 4.1$  (ARDSNet) to  $8.6 \pm 2.5$  % (EIT).

#### **Conclusions**

Our preliminary results indicate that adjustment of mechanical ventilation according to the EIT-based algorithm is feasible and leads to individualized ventilator settings that could be useful in reducing alveolar cycling and overdistension and in inducing lung recruitment.

**References:** 1. Zick G, et al. PLoS One. 2013;8(8):e72675.

2. Muders T, et al. Crit Care Med. 2012;40(3):903-11.

3. Brower RG, et al. N Engl J Med. 2004;351(4):327-36.

4. Amato MB, et al. N Engl J Med. 2015;372(8):747-55.